

Astman rooli bronkiektasiataudin etiologiana ja liitännäissairautena – systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Elsa Välimaa³, Tanja Törölä¹, Jarkko Mäntylä^{1,2}, Witold Mazur¹, Paula Kauppi²

¹ Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, Keuhkosairaudet, Helsinki, Suomi

² Helsingin yliopisto ja Helsingin yliopistollinen sairaala, Iho-ja allergiasairaala, Helsinki, Suomi

³ Helsingin yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Helsinki 14.2.2020

Tutkielma

elsa.valimaa@helsinki.fi

Ohjaajat: Paula Kauppi, Witold Mazur

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Helsingin yliopisto	
Tekijä – Författare – Author Elsa Kanerva Välimaa			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Astman rooli bronkiektasiataudin etiologiana ja liitännäissairautena – systemaattinen kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 14.2.2020	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 49+5	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Bronkiektasiatautia – keuhkoputkien laajentumia keuhkoputkien pitkäkestoisen tulehduksen ja bakteeri-infektioiden aiheuttaman kudostuhon seurauksena – on pitkään pidetty harvinaisena sairautena ja sen on ajateltu kehittyvän pääasiallisesti keuhkotuberkuloosin ja kystisen fibroosin seurauksena. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että taudin etiologisia tekijöitä on enemmän kuin aikaisemmin on ajateltu, ja että tautitapauksista merkittävä osa jää ilman selkeästi osoitettavaa selittävää tekijää. Keuhkoahantautia rooli taudin etiologisenä tekijänä tunnetaan, mutta tutkimusnäyttö astman roolista bronkiektasiataudin aiheuttajana ja liitännäissairautena on niukkaa.</p> <p>Tavoitteemme oli arvioida astman roolia bronkiektasiataudin etiologiana ja liitännäissairautena systemaattisen kirjallisuuskatsauksen keinoin.</p> <p>Teimme tietokantahaun yleisempiin sähköisiin tietokantoihin. Tutkimukseen päätyi 45 artikkelia, joista 8 määritteli astman bronkiektasiataudin etiologiaksi, 18 liitännäissairaudeksi, ja 20 tutkimusta raportoi astman esiintyvyyttä bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla tai bronkiektasiataudin esiintyvyyttä astmaa sairastavilla potilailla ilman kannanottoa astman etiologia- tai liitännäissairauksuhteeseen. Astman osuus bronkiektasiataudin etiologiana vaihteli välillä 3,3–26,9 %. Astmaa esiintyi liitännäissairautena bronkiektasiatautia sairastavien potilaiden populaatioissa 11–68 %:lla, ja bronkiektasiatautia astmapotilaiden populaatiossa 0,8–67,5 %:lla tutkimuspotilaista.</p> <p>Katsauksemme perusteella astmalla on merkittävä rooli bronkiektasiataudin liitännäissairautena, ja astma näyttäisi olevan itsenäinen syytekijä bronkiektasiataudin kehittämisessä pienessä osassa tautitapauksia. Lisäksi, vaikeaan astmaan näyttäisi liittyvän suurempi riski bronkiektasiataudin kehittämiselle. Tutkimuksemme vahvistaa käsitystä siitä, että astma etiologisenä tekijänä tulee ottaa huomioon bronkiektasiataudin diagnoosia tehdessä, ja että bronkiektasiataudin etiologialla ja liitännäissairauksilla on keskeinen rooli lääkehoidon valinnassa. Lisätutkimuksia tarvitaan astman eri vaikeusasteiden vaikutuksesta bronkiektasiatautiriskiin, astma-bronkiektasiatauti-fenotyypin ennusteesta ja siitä, miten astman hoidolla voidaan vaikuttaa bronkiektasiataudin kehittymisen riskiin. (218 sanaa)</p>			

Avainsanat – Nyckelord – Keywords

Astma; Bronkiektasiatauti; Etiologia; Komorbiditeetti; Esiintyvyys

Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited

Työ tallennetaan E-Thesikseen.

Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information

Sisällysluettelo

1. Johdanto
 - 1.1. Bronkiektasiatauti
 - 1.2. Astma
 - 1.3. Bronkiektasiataudin etiologia
 - 1.4. Tutkimuksen tavoitteet
2. Aineisto
3. Menetelmät
 - 3.1. Systemaattinen kirjallisuushaku
 - 3.2. Sisäänottokriteerit
 - 3.3. Ulosjättökriteerit
 - 3.4. Muuttujat ja tiedon koonti
4. Tulokset
 - 4.1. Tutkimusten ominaisuudet
 - 4.2. Tutkimuspotilaiden ikä- ja sukupuolijakauma
 - 4.3. Tutkimuspotilaiden tupakointi
 - 4.4. Astman ja bronkiektasiataudin diagnoosi
 - 4.5. Bronkiektasiataudin esiintyvyys astmapotilailla
 - 4.6. Astman esiintyvyys bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla
 - 4.7. Astman rooli bronkiektasiataudin etiologisena tekijänä
 - 4.8. Astman rooli bronkiektasiataudin liitännäissairautena
 - 4.9. Bronkiektasiatauti vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla
 - 4.10. Tutkimuspopulaatioiden keuhkotoiminta
 - 4.11. Tutkimusten laatu ja tutkimusharhan arviointi
5. Pohdinta
 - 5.1. Yleistä
 - 5.2. Tutkimusten heterogeenisyyteen vaikuttavat tekijät
 - 5.3. Poimintoja
 - 5.4. Bronkiektasiataudin syytekijöiden tutkimisen merkitys
 - 5.5. Tutkimuksemme rajoitukset
 - 5.6. Lopuksi

6. Sidonnaisuudet

Lyhenteet ja termit

Lähdeluettelo

Liitteet

Taulukot ja kaaviot

1. Kaavio 1. Tutkimusartikkeleiden valinta
2. Taulukko 1. Katsaukseen valikoituneiden tutkimusten piirteet
3. Taulukko 2. Katsaukseen valikoituneiden tutkimusten piirteet
4. Taulukko 3. Katsaukseen valikoituneiden tutkimusten piirteet
5. Taulukko 4. Katsaukseen valikoituneiden tutkimusten piirteet
6. Kaavio 2. Astman bronkiektasiataudin etiologiana
7. Kaavio 3. Astma bronkiektasiataudin liitännäissairautena
8. Kaavio 4. Bronkiektasiataudin esiintyvyys vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla
9. Kaavio 5. Tutkimusten harhatekijöiden riskin arviointi
10. Kaavio 6. Tutkimusten harhatekijöiden kokonaisriski

1 Johdanto

1.1 Bronkiektasiatauti

Bronkiektasiatauti (BE) on etiologialtaan monitekijäinen krooninen keuhkosairaus, jota luonnehtii pitkäaikainen, neutrofiilivaltainen ilmateiden tulehdus, ysköksellinen yskä ja limannousu hengitysteistä sekä infektiiviset pahenemisvaiheet. Radiologisesti bronkiektasiatautia kuvaa perifeeristen keuhkoputkien laajentumat (keuhkoputken halkaisija on suurempi kuin keuhkoputkeen liittyvän keuhkopikkuvaltimon halkaisija), kystaryhmittymät, keuhkoputken seinämän paksuuntuminen keuhkoputkea ympäröivän fibroosin seurauksena, ja nestevaakapinnat kystaonteloissa (1). Keuhkoputken laajentumat eli bronkiektasiatauti on nykytiedon mukaan etenevä, parantumaton keuhkosairaus, joka heikentää merkittävästi elämänlaatua (2).

Bronkiektasiataudin liitännäissairaudet liittyvät krooniseen tulehdukseen hengitysteiden alueella tai systeemisessä elimistössä. Liitännäissairauksina tavataan keuhkohtaumatautia, astmaa, allergista poskiontelontulehdusta, ruokatorven refluksitautia, sydän- ja verisuonisairauksia, nivelreumaa, pahanlaatuisia kasvaimia, tulehduksellisia suolistosairauksia ja sidekudossairauksia.

Bronkiektasiatauti heikentää merkittävästi elämänlaatua, ja heikentymä on samaa tasoa vaikeassa keuhkohtaumataudissa ja keuhkofibroosissa (2). Eurooppalaisen rekisteritutkimuksen mukaan bronkiektasiatautia sairastavan potilaan elämänlaatuun vaikuttaa eniten hengenahdistuksen, limayskösten sekä pahenemisvaiheiden määrä (3).

Bronkiektasiataudin pahenemisvaiheet ja liitännäissairastavuus lisäävät kuolleisuutta.

Kuolleisuus näyttää korreloivan muun muassa liitännäissairauksien määrään.

McDonnell ym. (2018) tutkivat eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessaan 986 bronkiektasiatautia sairastavan avohoitopotilaan liitännäissairastavuutta ja kuolleisuutta ja vertailivat BACI-liitännäissairastavuuspisteityksen, (Bronchiectasis Aetiology Comorbidity Index) käyttökelpoisuutta potilaiden taudin vaikeusasteen,

pahenemisvaiheiden, ja kuolleisuuden ennustamisessa. He osoittivat, että BACI-indeksi ennusti bronkiektasiataudin sairaalahoitojaksoja ja kuolleisuutta, ja että liitännäissairaudet vaikuttivat elämänlaatua heikentävästi ja lisäsivät pahenemisvaiheiden esiintymistiheyttä. (2)

Bronkiektasiataudin patofysiologiaan liittyy keskeisesti krooninen hengitysteiden tulehdus ja toissijaisina tekijöinä mm. matriksin metalloproteiinien ja tulehdusvälittäjäaineiden kautta aktivoituvat keuhkoparenkyymiä muovaavat muutokset, niin sanotut kudosta uudelleenmuokkaavat prosessit (4). Krooninen hengitysteiden tulehdus ja sekundaariset tulehdusmuutokset ovat taudin patogeneesin eri tekijöiden taustalla vaikuttavia mekanismeja. Se, miten tulehduksellinen tapahtumaketju saa alkunsa, eroaa bronkiektasiataudin eri etiologisten tyyppien, niin sanottujen endotyypin välillä (5). Bronkiektasiataudin etiologisiksi tekijöiksi on tunnistettu kystinen fibroosi (CF), keuhkohtaumatauti, tuberkuloosiin ja vakaviin keuhkoinfektioihin liittyvä infektion jälkeinen tulehdus, astma, värekarvojen synnynnäinen toimintahäiriö ja muut värekarvojen sairaudet, ensisijaiset ja toissijaiset immuunipuutokset, systeemiset sidekudossairaudet, alfa-1-antitrypsiinin puutos, allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi (ABPA), pitkittynyt poskiontelontulehdus, ruokatorven refluksitauti ja tulehdukselliset suolistosairaudet. Yleisimpiä liitännäissairauksia ovat astma, keuhkohtaumatauti, sydän- ja verisuonisairaudet, tyypin 2 diabetes, tulehdukselliset systeemisen elimistön sairaudet ja psyykkiset sairaudet. Lisäksi bronkiektasiatauti on yhdistetty lihaskunnan heikentymiseen ja keuhkosityöpäriskin lisääntymiseen. (6, 7, 8, 9, 10)

Bronkiektasiataudin diagnoosi on kliiniradiologinen. Keskeisiä oireita ovat pitkittynyt yskä, hengenahdistus, limaysköksien nouseminen keuhkoista ja toistuvat hengitystieinfektiot. Bronkiektasiatautiin sopivia oireita esiintyessä diagnoosi asetetaan keuhkojen ohutleiketietokonetomografiatutkimuksessa (HRCT) näkyvien tyypillisten bronkiektasiamuutosten perusteella (11). Toisaalta tutkimuksissa on havaittu terveillä, oireettomilla henkilöillä bronkiektasiamuutoksia erityisesti ikääntyneessä väestössä, mikä korostaa kliiniradiologisen diagnostiikan merkitystä (12).

Bronkiektasiataudin diagnostiikassa keuhkojen ohutleiketietokonetomografia on vakiintunut ensisijaiseksi kuvantamismenetelmäksi. Menetelmä on herkkä erottamaan bronkiektasiamuutoksia, kajoamaton, ja sen avulla pystytään erottamaan taudin eri alatyypit toisistaan (13). Aiemmin kuvantamisessa käytettiin ei-kajoavaa keuhkojen röntgenkuvausta ja kajoavaa ilmäteiden varjoainekuvantamista, bronkogrammitutkimusta. Toisaalta keuhkokuvan on osoitettu tunnistavan merkittävän bronkiektasiataudin yhtä hyvin kuin ohutleiketietokonetomografia ja sen on ehdotettu sopivan bronkiektasiataudin seulontaan (14).

1.2 Astma

Astma on krooninen tulehduksellinen keuhkosairaus, jota luonnehtii keuhkoputkien hyperreaktiivisuus ärsykeille kuten ilman lämpötilanvaihteluille, allergiaa aiheuttaville tekijöille tai fyysiselle rasitukselle sekä spontaanisti vaihteleva uloshengitysvaikeus keuhkoputkien supistumisen seurauksena. Keuhkoputkien limakalvon tulehdus ja ympäröivien muutokset aiheuttavat vaihtelevasti oireita, kuten yskää, hengityksen vinkumista, hengenahdistusta ja edelleen heikentynyttä rasituksensietoa ja väsymystä (78). Hoitamattomana astmaattinen keuhkoputkien tulehdus voi johtaa akuuttiin uloshengityksen vaikeutumiseen ja hengitysvajaukseen, mikä voi hoitamattomana johtaa kuolemaan. Pitkäaikaisesti huonosti hoidettu tai hoidosta huolimatta vallitseva astmaattinen tulehdus voi johtaa pysyviin muutoksiin keuhkoputkien limakalvolla ja niiden ympäröivä kudoksessa tulehduksellisten kudosta uudelleenmuokkaavien mekanismien seurauksena, mikä voi ilmentyä ahtauttavana keuhkosairautena, keuhkohtaumatautina (COPD) tai astma-keuhkohtaumatauti-ilmiönä ("ACO", engl. asthma-COPD-overlap) (15).

Astman esiintyvyys on tutkimusten mukaan lisääntynyt teollisuusmaissa viime vuosikymmeninä. Suomessa esiintyvyydeksi on arvioitu 10,0 % työikäisessä väestössä, ja lääkärin asettamien astmadiagnoosien esiintyvyys on noussut 1996-2006 ajanjaksolla 6,5 %:sta 10,0 %:in (16). Osittain samansuuntaisia tuloksia on saatu ruotsalaistutkimuksessa, jossa toistuvista astmakohtauksista kärsivien tai

astmalääkitystä tarvitsevien potilaiden osuus nousi 6 %:sta 8 %:in ajanjaksolla 1990-2008, mutta astmaan liittyvän oireilun esiintyvyys pysyi entisellään 7 %:ssa (17).

Astman syntyyn vaikuttaa perinnölliset syyt ja ympäristötekijät. Astman patofysiologisia mekanismeja on monia, ja niiden yhteinen tekijä on tulehdusprosessi (23). Kliinisesti astma näyttäytyy kirjona eri vaikeusasteisia tautimuotoja, jotka ovat keskenään hyvin erilaisia taudin kehittymisen ja patologisten mekanismien, potilaan muun terveydentilan, oireiden esiintymisen, pahenemisvaiheiden, lääkehoidon vasteen, objektiivisten keuhkojen toimintakokeiden löydösten ja komplikaatioiden suhteen. Professori Gary Anderson Melbournen yliopistosta esitteli vuonna 2008 termin endotyyppi kuvaamaan, hänen sanojaan lainaten, ”niitä taudin alamuotoja, jonka jokin molekulaarinen mekanismi tai hoitomuoto sopii kuvaamaan toiminnallisesti ja patofysiologisesti” (18). Näitä eri endotyyppejä on nykyäskäityksen mukaan 5–7 (19).

Tiettyjen astman endotyyppien on todettu aiheuttavan bronkiektasiatautia. Allerginen bronkopulmonaalinen mykoosi (ABPM) ja *Aspergillus fumigatus* -sienen aiheuttama ABPA ovat tunnistettu erityisesti keuhkojen keskiosissa ilmenevän bronkiektasiataudin aiheuttajiksi (19, 20).

Näyttää ABPA:n liittymättömän astman kytkeytymisestä bronkiektasiatautiin on vähän.

1.3 Bronkiektasiataudin etiologia

Bronkiektasiatautia on aiemmin pidetty harvinaisena sairautena hyvinvointivaltioissa, vaikka tieteellinen näyttö taudin esiintyvyydestä ja ilmaantuvuudesta on ollut niukkaa. Arviot taudin esiintyvyydestä ovat saattaneet olla aliarvioivia. Suomalaistutkimus vuodelta 1992 osoitti taudin esiintyvyydeksi 2,7/100 000 asukasta (21). Toisaalta yhdysvaltalaistutkimus osoitti taudin esiintyvyydeksi 52,3/100 000 yli 18-vuotiaiden ikäisillä 1999-2001 Medicare-sairausvakuutusrekisterin tietojen perusteella (22).

Syitä alidiagnostiikkaan on monia: yhtäältä taudin kliinisessä ilmiäksä on merkittävää päällekkäisyyttä astman ja keuhkohtaumataudin kanssa, toisaalta täsmälliseen

diagnostiikkaan mahdollistavan ohutleiketietokonetomografiatutkimuksen saatavuus on aiemmin ollut rajallista. Ohutleiketietokonetomografiatutkimuksen yleistymisen kuvantamismenetelmänä on edistänyt erityisesti taudin patofysiologisten mekanismien tietämystä ja tutkimusta.

Bronkiektasiataudin etiologian selvittäminen on perusteltua, sillä se vaikuttaa hoidon valintaan ja parantaa elämänlaatua sekä vähentää kuolleisuutta (23). Lonni kollegoineen (2015) selvitti EMBARC-rekisterin tietoja hyödyntäneessä tutkimuksessa bronkiektasiataudin etiologian tutkimisen vaikuttavan hoidon valintaan 13 %:ssa tautitapauksissa (23). Isobritannialaisen British Thoracic Societyn laatiman hoitosuosituksen mukaan bronkiektasiataudin etiologian selvittelyn tulisi tehdä rutiininomaisesti osana diagnostiikkaa (24). Suomalaiset näyttöön perustuvan hoidon Käypä Hoito -suositukset bronkiektasiataudin hoidosta puuttuvat.

Vuonna 2012 perustettiin eurooppalainen bronkiektasiataudin tutkimusyhteistyöprojekti, European Multicenter Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC), edistämään ja tukemaan bronkiektasiataudin monitieteellistä yhteistyötä ja tutkimusta eurooppalaisen bronkiektasiatautirekisterin avulla (25). EMBARC-yhteistyöhön liittyvät tutkimukset ovat lisänneet tietoa taudin esiintyvyydestä eurooppalaisissa kohorteissa.

Eurooppalaisessa 1258 potilaan monikeskustutkimuksessa Lonni ja kollegat (2015) tutkivat bronkiektasiataudin etiologiaa ja laskivat astman osuudeksi 3,3 %, ja idiopaattisen bronkiektasiataudin osuudeksi 40 %. He määrittelivät astman todennäköiseksi bronkiektasiataudin etiologiaksi, kun bronkiektasiataudille ei löytynyt infektionjälkeistä etiologiaa, kattavat erotusdiagnostiset verilaboratoriokokeet olivat normaalit, ja astma oli GINA-kriteerein määriteltynä vaikea-asteinen (23, 26). Yhdysvaltalaisessa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa, n= 1826, astmaa esiintyi liitännäissairautena 29 %:lla potilaista (27).

1.4 Tutkimuksen tavoitteet

Osana EMBARC-rekisteriä suomalainen tutkimusryhmä (Mäntylä–Mazur–Törölä–Saarinen–Bergman–Kauppi, 2019) selvitti astman roolia bronkiektasiataudin etiologisena tekijänä ja liitännäissairautena poikkileikkaustutkimuksessaan 95 potilaalla. He osoittivat astman johtaneen bronkiektasiatautiin 26 %:lla tutkimuspotilaista ja 68 %:lla potilaista astma ja bronkiektasiatauti esiintyivät yhdessä. Heidän tutkimuksessaan, jossa potilasaineisto oli yhtäältä sukupuolittunutta (79 % naisia) ja toisaalta maantieteellisesti keskittyneeltä alueelta kerätty (Suomen pääkaupunkiseutu), astma näyttäytyi merkittävänä bronkiektasiataudin syytekijänä ja liitännäissairautena. (28)

Maailmanlaajuisesti tutkimusnäyttö astman roolista bronkiektasiataudin etiologiana ja liitännäissairautena on niukkaa, eikä aiheesta ole tehty systemaattisia katsauksia.

Systemaattisen katsauksemme tavoitteena oli selvittää 1) astman osuutta bronkiektasiataudin etiologisena 2) astman esiintyvyyttä bronkiektasiataudin liitännäissairautena ja 3) bronkiektasiataudin esiintyvyyttä astman liitännäissairautena.

2 Aineisto

Tutkimuksen aineisto hankittiin systemaattisen kirjallisuushaun avulla laajimmista sähköisistä tietokannoista Ovid Medline, Scopus ja EBM Reviews. Yliopiston kirjaston informaattikkoa konsultoitiin tarvittaessa tietokantahaun tekniseen suoritukseen liittyvissä kysymyksissä.

3 Menetelmät

3.1 Systemaattinen kirjallisuushaku

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus toteutettiin noudattaen PRISMA-ohjeistoa soveltuvien osin (29). Kirjallisuushaku suoritettiin 9.8.2019. Haku suoritettiin keskenään vastaavia hakulausekkeita käyttäen sähköisissä tietokannoissa Ovid Medline, Scopus, ja EBM Reviews. Kirjallisuushaku tavoitti tutkimukset julkaisuvuodesta 1946 lähtien aina hakupäivämäärään saakka.

Haku laajuudeltaan merkittävimmissä tietokannassa, Ovid Medline:ssa, toteutettiin seuraavin hakusanoin: asthma AND bronchiectasis AND (aetiology OR etiology OR epidemiology OR prevalence OR incidence OR morbidity OR comorbidity OR mortality OR hospital mortality OR exacerbation OR radiology). Hakua rajattiin edelleen vain ihmisillä ja lääketieteellisesti täysikäisillä (yli 16-vuotiaat) tehtyihin tutkimuksiin sekä englanninkielisiin tutkimuksiin.

Tietokannoissa Scopus ja EBM Reviews haku toteutettiin soveltaen hakulauseketta kunkin tietokannan hakukoneen käyttöliittymään soveltaen. Yksityiskohtaiset hakulausekkeet löytyvät Liitteet-osiosta (Liite 1. ja 2.).

Tietokantahaku valikoi yhteensä 818 artikkelia. Haut valikoivat Ovid Medline – tietokannasta 304 artikkelia, Scopus-tietokannasta 353 artikkelia ja EBM Reviews – tietokannasta 161 artikkelia. Mäntylä ym. 2019 artikkeli otettiin lisäartikkelina mukaan hakutuloksiin (28), ja artikkelien viittauksista tunnistettiin 3 muuta lisäartikkelia.

Kaksi tutkijaa, EV (Elsa Välimaa) ja TT (Tanja Törölä) seuloivat kirjallisuushaun tavoittamat artikkelit tahoillaan. Otsikon ja abstraktin perusteella hakutuloksesta valikoitiin tutkimuskysymyksen kannalta oleelliset artikkelit ja poissuljettiin keskeistä informaatiota sisältämättömät tutkimukset

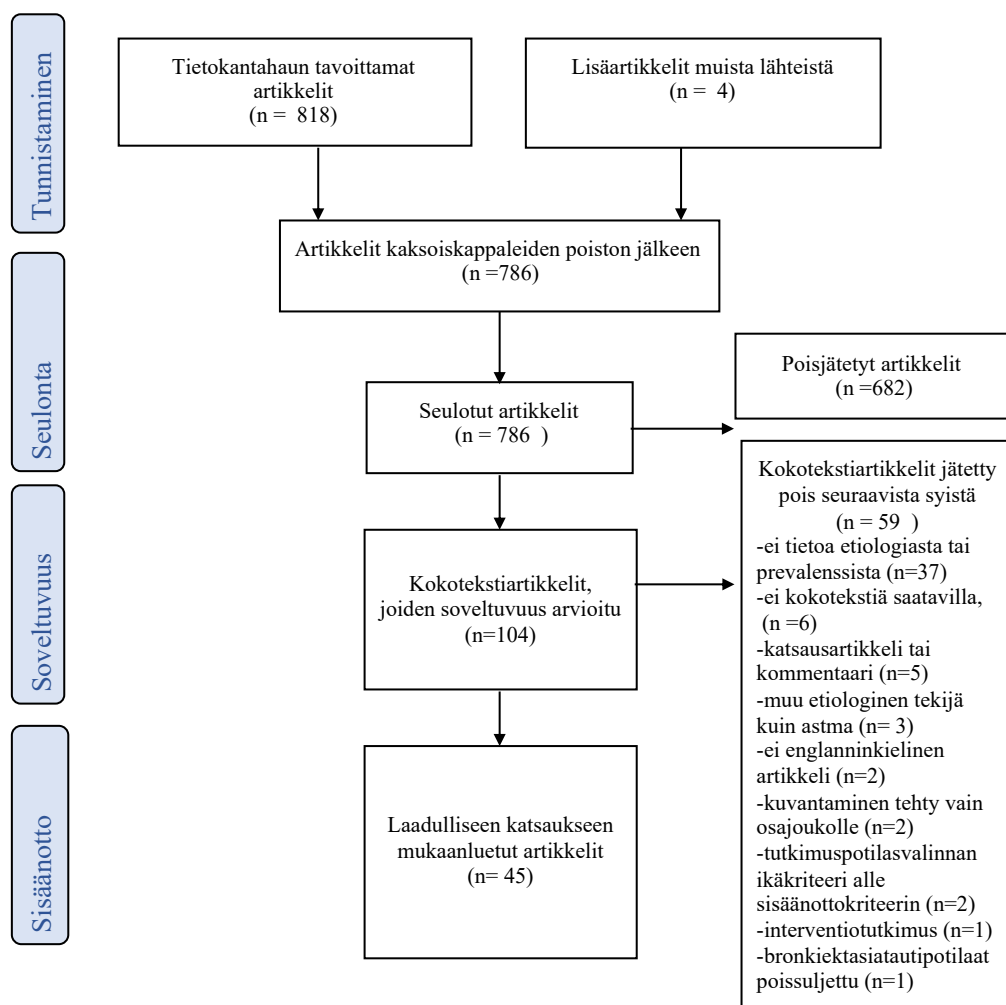
3.2 Sisäänottokriteerit

Tutkimukseen valikoitiin kaikki ne tutkimukset, jotka sisälsivät tietoa 1) astmasta bronkiektasiataudin etiologisena tekijänä 2) astmasta bronkiektasiataudin liitännäissairautena 3) astman esiintyvyydestä bronkiektasiaa sairastavilla potilailla 4) bronkiektasiataudista astman liitännäissairautena tai 5) bronkiektasiataudin esiintyvyydestä astmaa sairastavilla potilailla. Muita bronkiektasiataudin etiologisia- tai liitännäissairaustekijöitä käsittelevät artikkelit hyväksyttiin mukaan, mikäli tutkimuksessa oli hakemaamme tietoa astmasta.

3.3 Poisjättökriteerit

Tutkimuksesta poissuljettiin katsausartikkelit, interventiotutkimukset, tapauselostukset ja -sarjat, sekä lehtien pääkirjoitukset. Edelleen tutkimukset, jotka eivät sisältäneet haluttua informaatiota astman ja bronkiektasiataudin etiologiasta tai suhteesta, joissa tutkimuspopulaatioon oli sisällytetty lapsia tai ABPA:a sairastavia potilaita, tai jotka oli kirjoitettu muulla kuin englanninkielellä, poissuljettiin tutkimuksesta. Erimielisyyksistä keskusteltiin ja muodostettiin yhtenevä, perusteltu päätös artikkelin sisäänotosta tai poissulkemisesta.

Kirjallisuuskatsaukseen valikoitiin 45 artikkelia (Kaavio 1.). Näiden keskeiset tiedot taulukoitiin.



Kaavio 1. Tutkimusartikkeleiden valintaprosessi (29).

3.4 Muuttujat ja tiedon koonti

Katsaukseen valikoiduista artikkeleista tarvittavat tiedot koottiin Excel-taulukkaan.

Raportointiharhaa välttääksemme kumpikin tutkija teki tämän itsenäisesti kaikista tutkimukseen valikoiduista artikkeleista tahoillaan.

Seuraavat tiedot kerättiin: tutkimuksen tavoite, tutkimusasetelma, tutkimuspopulaation koko (n), tutkimuspotilaiden keski-ikä ja sukupuoli, tupakointi, keuhkojen toimintakokeiden tulokset, astmadiagnoosin kriteerit, astman vaikeusaste, astman kesto, bronkiektasiataudin diagnostiset kriteerit, bronkiektasiataudin vaikeusaste, bronkiektasiataudin kesto, kumpi sairauksista oli diagnosoitu ensin, pidettiinkö astmaa etiologisenä tekijänä vai liitännäissairautena ja miten tähän oltiin päädytty, astman esiintyvyys bronkiektasiataudissa ja bronkiektasiataudin esiintyvyys astmassa. Erimielisyyksistä keskusteltiin ja ne ratkaistiin tutkimusryhmän kesken.

4 Tulokset

4.1 Tutkimusten ominaisuudet

45 tutkimuksesta 8 tutkimusta raportoi astman osuutta bronkiektasiataudin etiologiana ja 18 tutkimusta raportoi astman bronkiektasiataudin liitännäissairautena. 20 tutkimusta ei ottanut kantaa astman ja bronkiektasiataudin väliseen suhteeseen. 21 tutkimuksen otanta koostui bronkiektasiatautia sairastavista potilaista ja raportoi astman osuutta tässä väestössä, ja 24 tutkimuksen otanta koostui astmapotilaista raportoiden bronkiektasiatautia väestössä. Tutkimusten yhteenlaskettu potilasmäärä oli 100 101, naisia 58 177 ja miehiä 39 950; kaikki tutkimukset eivät eritelleet tutkimuspopulaationsa sukupuolijakaumaa. Tutkimusten potilasmäärän mediaani oli 121, ja vaihteluväli 8- 84 505. Yli n = 100 tutkimuksia oli 28 kappaletta, 62 % tutkimuksista.

Tutkimuksista 14 oli prospektiivisia, 21 retrospektiivisia ja 10 tutkimuksessa käytettiin poikkileikkausasetelmaa.

Maantieteellisesti tarkastellen tutkimuksista enemmistö oli eurooppalaista ja aasialaista alkuperää. 22 tutkimusta oli tehty Euroopassa, joista 4 Ranskassa, 5 Iso-Britanniassa ja 5 Espanjassa, 3 Suomessa, 2 Portugalissa, yksi Kreikassa, ja yksi tutkimuksista oli paneurooppalainen monikeskustutkimus; 11 Aasiassa, joista seitsemän Kiinassa; yksi Japanissa, 3 Etelä-Koreassa; 3 Australiassa. Yhdysvaltalaisia tutkimuksia oli aineistossa kolme ja Brasilialaisia kaksi; Lähi-Idästä 4, 3 Turkista ja yksi Israelista. (Taulukot 1., 2., 3. ja 4.)

4.2 Tutkimuspotilaiden ikä- ja sukupuolijakauma

Tutkimuksien sisäänoton kriteerinä oli tutkimuspotilaiden ikä vähintään 16 vuotta. Vain yksi tutkimuksista jätti keski-ikä raporttoimatta. Keski-ikä oli 10 tutkimuksessa yli 60 vuotta, 16 tutkimuksessa $50 \leq x < 60$ vuotta, 11 tutkimuksessa $40 \leq x < 50$ vuotta ja 3 tutkimuksessa < 40 vuotta. 58 %:ssa tutkimuksista keski-ikä oli vähintään 50 vuotta.

Kaikkien tutkimusten sukupuolijakauma oli naispainotteinen. 5 tutkimusta ei raportoinut sukupuolijakaumaa. Koko katsauksessa naisten määrä oli 1,45-kertainen.

4.3 Tutkimuspotilaiden tupakointi

Tutkimukset olivat heterogeenisiä sen suhteen, millaisia tutkimuspotilaiden tupakointitottumukset olivat ja miten tämä oli tutkimuksissa raportoitu. Kuusi tutkimusta oli asettanut tupakoinnin poissulkukriteeriksi tai raportoi tulokset erikseen tupakoiville tutkimuspotilaille (32, 36, 53, 55, 61, 66). Viisi suurimman tupakoitsijoiden osuuden raportoinutta tutkimusta raportoi nykyisten, entisten, nykyisten ja entisten tupakoitsijoiden osuudeksi 40–66 % otoksesta (34, 35, 39, 28, 68). Näissä tutkimuksissa astman esiintyvyys bronkiektasiataudissa oli 44,3–68 % ja bronkiektasiataudin astmassa 1–47 % :lla.

Kirjoittaja	Maa	Tutkimusasetelmä	Oikeus koko (n)	Otos	Iän keskiarvo (±SD vaihteluväli)	Sukupuoli (N/M)	Potilaiden osuus, jolla minkälaisia tupakkainfektioita	Spirometria koko populaatiossa FEV1 % odotetusta (%) / FEV1/FVC (%)	Spirometria astma- ja BE:ää sairastavien ryhmässä FEV1 % odotetusta (%) / FEV1/FVC (%)	Astman bronkitietäytymässä (%)	Bronkitietäytymässä astmapotilaiden (%)	Astma etiotologia tai infammasurina	Heitin riski (12 korkea, 3-4 kohtalainen, 5- 6 matala)
Aksamiti ym. 2017 (27)	Yhdysvallat	Prospektiivinen kohorttitutkimus	1826	Bronkitietäytymäpotilaita bronkitietäytymäseksistessä	64 ± 14	1439/387	40	51% obstruktio 36% lieväkeskiluokkaa 15% vaikeaa 25% normaalit keuhkofunktiot	Ei raportoitu	29	Ei relevanttia	L	Korkea
Agusti ym. 1994 (30)	Iso-Britannia	Poikkeuksellisesti tietä kohorttitutkimus	11	Astmapotilaita, jolla posititiivinen ihopistoke A. limingaukselle	49.5 ± 4.5	6/5	36	75.5 Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevanttia	18.2	Ei raportoitu	Kohtalainen
Bisacconi ym. 2009 (31)	Brasilia	Retrospetiivinen kohorttitutkimus	245	Vakaan astman sisältäviä potilaita	57.8 (21-85)	194/51	Ei raportoitu	60 Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevanttia	24.8	L	Kohtalainen
Burns ym. 2014 (32)	Italia	Poikkeuksellisesti tietä kohorttitutkimus	102	Vakaan astman sisältäviä avohoidon potilaita	Normalipainoiset 56.6 ± 15.1, Ylipainoiset 58.8 ± 12.1, Lihavat 53.9 ± 14.6	57/45	0	65 normaalipainoiset 60 Ylipainoiset 58 Ihavat 73 kaikki ryhmät	Ei raportoitu	Ei relevanttia	Normalipainoisilla 2.4 Ylipainoisilla 2.8 Lihavilla 8.3	L	Kohtalainen
Buconi ym. 2016 (33)	Ranska	Retrospetiivinen kohorttitutkimus	245	BE:ää sairastavia yliopistosairaan potilaita	60	145/100	36	62 Ei raportoitu	84 Ei raportoitu	4.1	Ei relevanttia	E	Korkea
Chung ym. 2014 (34)	Etelä-Korea	Retrospetiivinen tapauksien seuranta	560	Astmapotilaita "Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey" - tutkimuksesta	44.8 ± 9.0 (SEM)	339/221	54	92/81	Ei raportoitu	Ei relevanttia	1	Ei raportoitu	Korkea
Coman ym. 2018 (35)	Espanja	Retrospetiivinen kohorttitutkimus	184	Vakaan astman ja BE:ää sisältäviä potilaita verrattuna vakaan astman sairastaviin	Astma ja BE 36 ± 16.49 astma ilman BE 49 ± 13.12	Ei raportoitu	52 astma- ja BE-ryhmässä 47 astmattomissa	Ei raportoitu	71/66	Ei relevanttia	47	Ei raportoitu	Kohtalainen
Cukier ym. 2001 (36)	Brasilia	Retrospetiivinen kohorttitutkimus	14	Avohoidon keskivaikean-vakaan astman sairastavia	36.5 ± 11.8	Ei raportoitu	0	63/60	Ei raportoitu	Ei relevanttia	36	Ei raportoitu	Matala
Dimakou ym. 2018 (37)	Kenikka	Prospektiivinen kohorttitutkimus	40	Keuhkotiikan vakaan astman sairastavia potilaita	57.9 ± 12.4 (30-83)	28/12	20	73/67 BD:n jälkeen	Ei raportoitu	Ei relevanttia	67.5	L	Kohtalainen
Dapin ym. 2016 (38)	Ranska	Retrospetiivinen tapauksien seuranta	105	Keuhkotiikan astmapotilaita, jolla hypogammaglobulinemia, verantu astmapotilaita	51 ± 19	59/46	40	75/65	Ei raportoitu	Ei relevanttia	Lievä tai ei BE:ää 57.3 keskiluokkaa 29.3 Vaikea BE 13.4	Ei raportoitu	Korkea
Fares ym. 2010 (39)	Iso-Britannia	Prospektiivinen kohorttitutkimus	26	Astmapotilaita, jolla heikot A. limingaukset, verrattu heikotytymän astmatikkoihin	53 ± 2.6 (SEM)	15/11	13	88 BD:n jälkeen/ 75 BD:n jälkeen	Ei raportoitu	Ei relevanttia	34.6	Ei raportoitu	Kohtalainen
Grey ym. 2017 (40)	Espanja	Prospektiivinen kohorttitutkimus	2099	Bronkitietäytymä 36 eri keskuksesta	61.0 ± 20.6	1125/974	34	65/69	Ei raportoitu	5.9	Ei relevanttia	E	Kohtalainen

Taulukko 1. Katsaukseen valikoituneiden tutkimusten piirteet. Lyhenteiden selitykset: BD = bronkodiaataatiokoe, BE = bronkitietätauti, COPD = keuhkoastaumatauti, E = etiologia, FEV1, % viitearvosta = uloshengityksen sekuntikapasiteetti, % viitearvosta, FEV1/FVC (%) = uloshengityksen sekuntikapasiteetin ja nopean uloshengityksen vitalkapasiteetin suhde, n = tutkimuspotilaiden lukumäärä, N/M = naispuolisten tutkimuspotilaiden määrä/miespuolisten tutkimuspotilaiden määrä, L = liitännäissairaus, SD = keskiarvon keskiarvo.

Kirjoittaja	Maa	Tutkimusasetelma	Oikeiden koke (n)	Oso	Iän keskiarvo (±SD vuorokautta)	Sukupuoli (N/M)	Potilaiden osuus, jolla minkälaisia upokuitilaisuuksia	Spironetria koko populaatiossa FEV1 % odotusta (%) / FEV1/FVC (%)	Spironetria astmaa ja BE:ää sairastavien ryhmässä FEV1 % odotusta (%) / FEV1/FVC (%)	Astman bronkiektasiaryhmässä (%)	Bronkiektasiastmaryhmässä (%)	Astma etioologiaa tai liittämälläsitainta	Hetken riski (1-2 korkea, 3-4 kohtalainen, 5-6 matala)
Gentz ym. 1996 (41)	Ranska	Poikkeusasetelmassa tehty kohorttitutkimus	50	Astmapotilaita	50.4 (24.40)	35/15	24	71.1 ± 24.1	Ei raportoitu	Ei relevantia	28.5	Ei raportoitu	Kohtalainen
Guan ym. 2015 (42)	Kiina	Prospektiivinen kohorttitutkimus	148	Vaihdellen bronkiektasiapotilaita lyhyesti hoidettavissa	44.6 ± 13.8	92/56	Ei raportoitu	70.3 ± 22.76 / 75.70 ± 16.40	Ei raportoitu	5.4	Ei relevantia	E	Matala
Haksgeli ym. 2011 (43)	Turkki	Retrospektiivinen tapus- versokohorttitutkimus	304	Bronkiektasiapotilaita samallaan potilaaseksisissä	56 (17.92)	165/139	38.1	Ei raportoitu	Ei raportoitu	17.8	Ei relevantia	L	Kohtalainen
Haksgeli ym. 2011 (44)	Turkki	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	119	Bronkiektasiapotilaita	57.0 ± 13.1	65/54	Ei raportoitu	65.06 ± 23.80 / 61.68 ± 13.26	51.96 ± 15.04 / 56.64 ± 9.40	21	Ei relevantia	Ei raportoitu	Kohtalainen
Henle ym. 2017 (45)	Yhdysvallat	Prospektiivinen kohorttitutkimus	511 776 ei-NTM-eksisissä	Bronkiektasiapotilaita kahdessa ryhmässä: 511/2700 alkuperäisen kyselyn, joka lähtee NTM- potilaiden eksisistä, ja BE- potilaiden eksisistä 13 on pisteestä Yhdysvalloista	67 kyselytutkimuksessa 64 ei-NTM-eksisissä 64 ei-NTM-eksisissä	420/91 587/289	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	17% kyselytutkimuspotilaita ja 33% ei-NTM-BE-eksisten tutkimuspotilaita	Ei relevantia	Ei raportoitu	Kyselytutkimus korkea Rekisteritutkimus kohtalainen
Ip ym. 1991 (46)	Hong Kong / Kiina	Prospektiivinen kohorttitutkimus	77	Vaihdellen bronkiektasiapotilaita 2 eri pisteestä	49.8 ± 15.7	48/29	23.4	65.3 ± 24.4 / 65.0 ± 16.1	Ei raportoitu	28.6	Ei relevantia	L	Kohtalainen
Ip ym. 1992 (47)	Kiina	Poikkeusasetelmassa tehty kohorttitutkimus	82	Bronkiektasiapotilaita 36 eri keskuksesta	48.5 ± 15.9	52/30	17	67.9 ± 30.4 / 66.4 ± 16.8	Ei raportoitu	28	Ei relevantia	L	Korkea
Ip ym. 1993 (48)	Hong Kong / Kiina	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	85	Ylipainisairaan bronkiektasiapotilaita	49 (17.75)	52/33	21.2	Ei raportoitu	54 ± 22 / 54 ± 11	27	Ei relevantia	L	Korkea
Kang ym. 2014 (49)	Etelä-Korea	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	100	Astmapotilaita samallaan hoitajakeskuksesta	58	68/32	22	Ei raportoitu	61.6 ± 22.2 / 60 ± 13.9	Ei relevantia	2.2	L	Kohtalainen
Keskinen ym. 1997 (50)	Suomi	Retrospektiivinen tapus- versokohorttitutkimus	842	Bronkiektasiapotilaita, jolla sairauksien jaksot alkoivat 1982- 1986. BE-potilaita vertaillen astma- ja COPD-potilaita.	56 (35.75)	470/372	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	4.6	Ei relevantia	Ei raportoitu	Korkea
Kim ym. 2018 (51)	Etelä-Korea	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	91	Erihoitosairauksien allegioiden väkensä astma- sairastajia potilaita.	58.0 (54.0 ± 6.5) / 51.1 (47.0 ± 4.5) 69.0 (68.0 ± 1.2) / 60.5 (59.0 ± 1.5) 61.0 (54.0 ± 6.5) / 51.1 (47.0 ± 4.5)	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevantia	35.2	Ei raportoitu	Korkea

Taulukko 2. Katsaukseen valikoituneiden tutkimusten piirteet. Lyhenteiden selitykset: BD = bronkodilataatiokoe, BE = bronkiektasiatauti, COPD = keuhkoastma, E = etiologia, FEV1, % viitearvosta = uloshengityksen sekuntikapasiteetti, % viitearvosta. FEV1/FVC (%) = uloshengityksen sekuntikapasiteetin ja nopean uloshengityksen viitaikapasiteetin suhde, n = tutkimuspotilaiden lukumäärä, N/M = naispuolisten tutkimuspotilaiden määrä/miespuolisten tutkimuspotilaiden määrä, NN-tyyppi = normaali tai lähes normaali keuhkokuvantamislöydös, NTM-BE = ei-tuberkuloosiaperäinen mykobakteerin aiheuttama bronkiektasiatauti, LA-tyyppi = keuhkomuutoksia isoissa ilmateissa (engl. large airway), L = liitännäissairaus, SA-tyyppi = keuhkomuutoksia pienissä ilmateissa (engl. small airway), SD = keskiarvokäytännö. SEM = keskiarvon keskiarvo.

Kirjittaja	Maa	Tutkimusasetelmä	Oikeus koko (n)	Oros	Ikä keskiarvo (SD vaihteluväli)	Sukupuoli (N/M)	Potilaiden osuus, jolla määkklaita tulotulohistoria	Spirometria koko populaatiossa FEV1 % odotetusta (%) / FEV1/FVC (%)	Spirometria astma ja BE:aa saaneiden ryhmässä FEV1 % odotetusta (%) / FEV1/FVC (%)	Astman bronkiektasiaryhmässä Bronkiektasian astmaryhmässä (%)	Astma etiologiasta tai liittämässäsaatua	Ikään riki (1-2 kokea, 3-4 kokeita, 5-6 matala)
King ym. 2006 (52)	Australia	Poikkileikkausselänsä tehty kohorttitutkimus	145	Lääkkeitöiden keskien bronkiektasiapotilaita	56 ± 14	65/38	23	89/67.7	Ei raportoitu	Ei relevantia	L	Kohlihuana
Loomi ym. 2015 (23)	Italia, Iso-Britannia, Belgia, Espanja, Kreikka ja Ranska	Prospektiivinen kohorttitutkimus	1258	Avoloidon bronkiektasiapotilaita, jotka kertyi prospektiivisesti 7 eri eurooppalaisesta yleisöisöisön sairaalan bronkiektasiaklinikoista	67 (18-94)	752/906	Ei raportoitu	73 (51/32) Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevantia	E	Matala
Lujan ym. 2013 (53)	Espanja	Poikkileikkausselänsä tehty kohorttitutkimus	100	Asmaapotilaita, joilla astma, jonka hyvä hoitosuoritus edellyttää suun kautta otettavaa kortikosteroideja, veruun inhalaatioilla korjauksella ja jalkaan asinapotilaita	56.9 ± 13.1 (SRA) 57.8 ± 10.8 (ESRA)	70/30	0	Ei raportoitu	62.53	Ei relevantia (20% SRA ja 4% ESRA)	E	Matala
Ma ym. 2015 (54)	Kina	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	156	Akutin bronkiektasiatidin potientien välinen väkös sairaalatoimien joutuneita potilaita	65 (35-90)	83/71	45	65/66	Ei raportoitu	Ei relevantia	L	Kohlihuana
Machado ym. 2009 (55)	Portugali	Poikkileikkausselänsä tehty kohorttitutkimus	33	Avoloidon asmaapotilaita vakavassa hoitosuorituksessa	44.76 ± 16.98	20/13	0	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevantia	L	Kohlihuana
Menzies ym. 2011 (56)	Iso-Britannia	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	133	Vakava astma sairastavia potilaita	47.2 ± 12.8 (SEM)	91/42	Ei raportoitu	75.66 BDn jälkeen	68/63 ennen BDn	Ei relevantia	L	Kohlihuana
Mantylä ym. 2019 (28)	Suomi	Poikkileikkausselänsä tehty kohorttitutkimus	95	Yliopistosairaalain bronkiektasiapotilaita, jotka kertyivät bronkiektasiakeskisiin	69 ± 13	75/20	Ei raportoitu	87/24 Ei raportoitu	90.3 (19/9) Ei raportoitu	Ei relevantia	E ja L määritetty ensseen	Kohlihuana
Neeld ym. 1990 (57)	Yhdysvallat	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	8	Asmaapotilaita, jotka kertyivät A. limigakselite	40 (18-63)	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevantia	25	Kohlihuana
Ogunlajen ym. 2007 (58)	Turkki	Poikkileikkausselänsä tehty kohorttitutkimus	1600, joista 51 astma ja BE - potilaita ja 51 asmaapotilaita	Kaukoliikunnan avoloidon asmaapotilaita en tadin vakuusella	51.5 ± 14.5 astma ja BE 51.6 ± 14.5 astma ilman BE:aa	36/15	29 astma ja BE-ryhmässä, as 37 astmarihmässä	Ei raportoitu	63/67	Ei relevantia	L	Kohlihuana
Oliveria ym. 2017 (59)	Espanja	Prospektiivinen kohorttitutkimus	1792	Bronkiektasiapotilaita espanjalaisista BE-kesksistä	64.9 ± 18.4	986/806	38	67/70	63/66	Ei relevantia	E	Kohlihuana
Padilla-Gallo ym. 2015 (60)	Espanja	Prospektiivinen kohorttitutkimus	398	Kerhoklinikan asmaapotilaita, joilla hoidossa hoitosuorituksessa oleva keskivaikeu vaikea astma	57.06 ± 15.6	281/117	29* (* ≤ 10 asikvuuta)	80 ± 22.9 80 ± 22.9	77 ± 22* (68.9 ± 11) *jälkeen BDn	Ei relevantia	28.4	Matala

Taulukko 3. Katsaukseen valikointuneiden tutkimusten piirteet. Lyhenteiden selitykset: BE = bronkiektasiatauti. COPD = keuhkoastmaatauti. E = etiologia. ESRA = astma, jonka hyvä hoitosuoritus saavutetaan ilman suun kautta otettavaa kortikosteroidilääkitystä. FEV1, % viitearvosta = uloshengityksen sekuntikapasiteetti, % viitearvosta. FEV1/FVC (%) = uloshengityksen sekuntikapasiteetin ja nopean uloshengityksen vialikapasiteetin suhde. n = tutkimuspotilaiden lukumäärä. N/M = naispuolisten tutkimuspotilaiden määrä/miespuolisten tutkimuspotilaiden määrä. L = liittämässäsaatua. SD = keskiarvon keskiarvo. SEM = keskiarvon keskiarvo. SRA = astma, jonka hyvä hoitosuoritus saavutetaan suun kautta otettavaa kortikosteroidilääkitystä.

Kirjoittaja	Maa	Tutkimusselma	Oikeus koko (n)	Oros	Iän keskiarvo (±SD vaihteluväli)	Sukupuoli (N/M)	Potilaiden osuus, jolla minkäänlaista tupakkisairausta	Spironetria koko populaatiossa FEV1 % odotetusta (%) / FEV1/FVC (%)	Spironetria astma ja BE:n sairastaneilla ryhmässä FEV1 % odotetusta (%) / FEV1/FVC (%)	Astman bronkiektasiaryhmässä (%)	Bronkiektasian astmalyhmässä (%)	Astma etiologian tai inhalatiivisten lääkkeitä	Haitan riski (1-2 korkea, 3-4 kohtalainen, 5- 6 matala)
Paganini ym. 1992 (61)	Ranska	Tapaus-verkkotutkimus	57	Astmapotilaita, joilla tunnui eri vakavuuksia	37 ± 14,8 (15-67)	Ei raportoitu	0	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevanttia	64,9	Ei raportoitu	Matala
Pang ym. 1989 (62)	Hong Kong	Retrospektiivinen tapaus- verkkotutkimus	36	Bronkiektasiapotilaita verrattu terveisiin verhoihin	44,6 ± 12,8	27/9	22	67/73	Ei raportoitu	2,7	Ei relevanttia	Ei raportoitu	Kohtalainen
Roberts ym. 2012 (63)	Unus-Skeani	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	152	Bronkiektasiapotilaita, jotka joutunut sairaalahoitoon akuutin BE:n pahenemisvaiheen vuoksi	61 (15)	90/62	53	Ei raportoitu	Ei raportoitu	20,0	Ei relevanttia	L	Korkea
Santos ym. 2009 (64)	Perugai	Prospektiivinen kohorttitutkimus	14	Astmapotilaita, jolla vakaa astma	39 – 65	13/1	Ei raportoitu	Ei raportoitu	62,3 ± 20,5% (61,5 ± 12,2%)	Ei relevanttia	21	Ei raportoitu	Kohtalainen
Shinohara ym. 2017 (65)	Ireland	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	197	Bronkiektasiapotilaita bronkiektasiapotilaita	65,8 ± 14,7 ei yläluogistysselektiä 60,2 ± 16,7 yläluogistysselektiä	125/72	Ei raportoitu	77,5 (n = 118) yläluogistysselektiä 83,5 (n = 66) yläluogistysselektiä	Ei raportoitu	5,5 (ei ylläluogistysselektiä) 14,3 (yläluogistysselektiä)	Ei relevanttia	E	Kohtalainen
Takemura ym. 2008 (66)	Japani	Prospektiivinen kohorttitutkimus	37	Yliopiston astmaosaston astmapotilaita vakaa hoitosuunnassa	54	20/17	0	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevanttia	62	Ei raportoitu	Matala
Vaapala ym. 1978 (67)	Suomi	Prospektiivinen kohorttitutkimus	48	Kaukokylän bronkiektasiapotilaita	37 (17-66)	26/22	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	23	Ei relevanttia	Ei raportoitu	Kohtalainen
Verning ym. 2017 (68)	Australia	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	61	Bronkiektasiapotilaita, jotka joutunut sairaalahoitoon akuutin BE:n pahenemisvaiheen vuoksi	66	34/27	42	Ei raportoitu	Ei raportoitu	44,3	Ei relevanttia	L	Korkea
Wang ym. 2016 (69)	Kiina	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	123	Yliopiston astmaosaston astmapotilaita	41,33 ± 10,67 Iäviä 43,15 ± 13,03 keskivaikea 48,25 ± 11,71 vakaa astma	84/39	16,3	93,70 / 73,28 Iäviä 69,30 / 68,06 kohtalainen 40,17 / 49,29 vakaa	Ei raportoitu	Ei relevanttia	51,2	Ei raportoitu	Matala
Weatherall ym. 2017 (70)	Iso-Britannia	Poikkeustapauksissa selvy kohorttitutkimus	84/86	Astmapotilaita, joilla aktiivinen tuti, ja jotka rekisteröity Britannian kansallisen terveysjärjestelmän rekisteriin, jotka olivat 1/3 Skotlannin väestöstä	Ei raportoitu	49/64/34/61	49,1	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevanttia	0,8	L	Korkea
Woolhouse ym. 2017 (71)	Iso-Britannia	Prospektiivinen kohorttitutkimus	431	Toiseen ja kolmanteen astman terveysjärjestelmän astmapotilaita vakaa hoitosuunnassa	50,9 heikot 52,8 ei-heikot	216/215	34,3	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei relevanttia	24,6	Ei raportoitu	Matala

Taulukko 4. Katsauksen valikoituneiden tutkimusten piirteet. Lyhenteiden selitykset: BD = bronkodilataatiokoe, BE = bronkiektasiatauti, COPD = keuhkoastma, E = etiologia, FEV1, % viitearvosta = uloshengityksen sekuntikapasiteetti, % viitearvosta, FEV1/FVC (%) = uloshengityksen sekuntikapasiteetin ja nopean uloshengityksen viraalikapasiteetin suhde, n = tutkimuspotilaiden lukumäärä, N/M = naispuolisten tutkimuspotilaiden määrä/miespuolisten tutkimuspotilaiden määrä, L = liittämissairaus, SD = keskiarvo.

4.4 Astman ja bronkiektasiataudin diagnoosi

Nykyisten globaalien hoitosuositusten mukaan astman diagnoosin tulee perustua keuhkofunktiotutkimuksilla todettavaan tai todettuun ja potilasasiakirjoihin kirjattuun keuhkoputkien hyperreaktiivisuuteen ja uloshengitysvaikeutena ilmenevään keuhkoputkien ahtautumiseen sekä astmalle tyypilliseen oirekuvaan (26). Bronkiektasiataudin diagnoosin varmistaa bronkiektasiataudille tyypillisen oirekuvan esiintyessä bronkiektasiatautiin sopivat kuvantamislöydökset ohutleiketietokonetomografiassa: keuhkoputkien laajentumat, keuhkoputkien luonnollisen, kohti keuhkojen ääreisosa tapahtuvan kapenemisen puuttuminen ja keuhkoputken seinämän paksuuntumat (1).

4.5 Bronkiektasiataudin esiintyvyys astmaa sairastavilla potilailla

24 artikkelia, 53 % tutkimuksista, raportoi bronkiektasiataudin esiintyvyyden astmaa sairastavilla potilailla. Weatherburn ym. (2017) rekisteritutkimusta ja Chung ym. (2014) kyselytutkimusta lukuun ottamatta kaikki tutkimukset olivat asettaneet astmapotilaiden bronkiektasiataudin diagnoosin ohutleiketietokonetomografialla (34, 70). Bronkiektasiataudin esiintyvyys bronkiektasiatautia astmapotilailla tutkineissa tutkimuksissa oli 0,8–67,5 %, yksittäisen arvon raportoineiden tutkimusten keskiarvo oli 26,8 % ja mediaani 28,6 %.

Suurimman bronkiektasiataudin esiintyvyyden 67,5 % raportoi Dimakou ym. (2017) tutkimuksessaan vaikeaa astmaa sairastavien kohortissa. Heidän 40 potilaan aineistossaan potilaiden naispuolisten ja miespuolisten tutkimuspotilaiden määrän suhde oli 2,33, keski-ikä 57,9 (SD $\pm 12,4$) vuotta ja astman kesto oli keskimäärin 16,5 (SD $\pm 11,5$) vuotta (37). Pienimmän bronkiektasiataudin esiintyvyyden 0,8 % raportoi Weatherburn ym. (2017), jonka skotlantilaisväestöstä kolmanneksen kattavan, perustason terveydenhuollon rekisteritutkimuksen bronkiektasiataudin diagnoosi perustui merkintään perusterveydenhuollon rekisterissä (70).

4.6 Astman esiintyvyys bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla

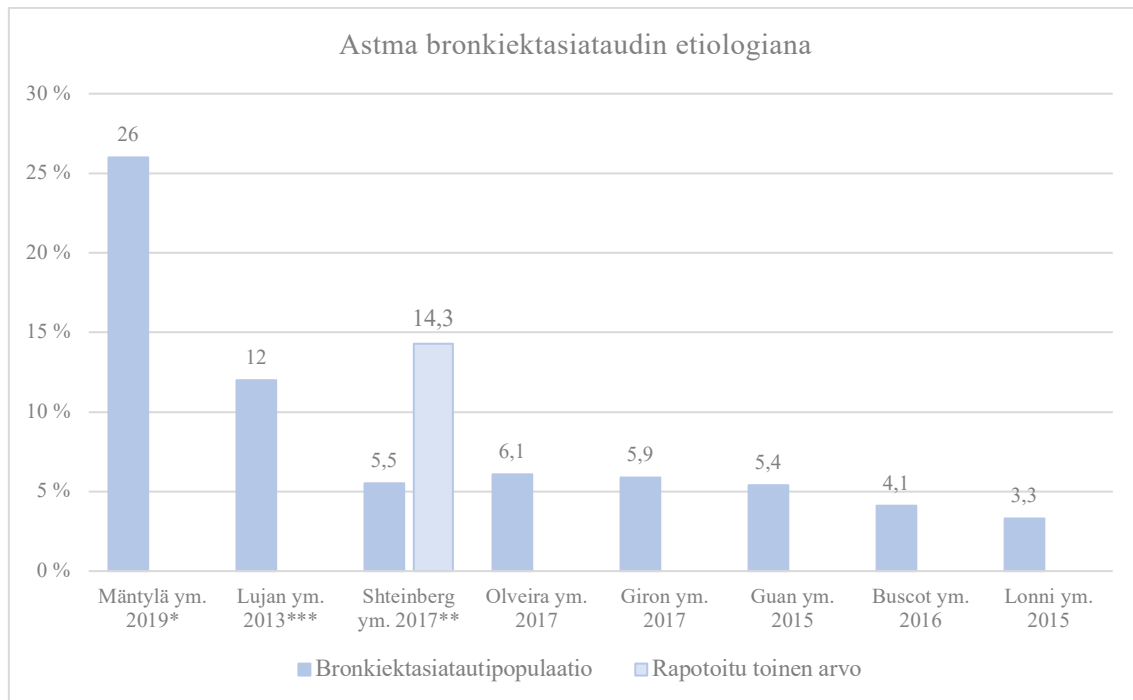
21 artikkelia, 47 % tutkimuksista, raportoi astman esiintyvyyden bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla. 8 tutkimuksessa tai niiden osatutkimuksessa kuvantamismenetelmänä oli käytetty muuta kuin ohutleiketietokonetomografiaa, kuten keuhkokuvaa tai bronkogrammitutkimusta, tai bronkiektasiataudin diagnoosi oli potilaan ilmoittama. Muuta kuin ohutleiketietokonetomografiaa kuvantamismenetelmänä käyttäneet tutkimukset olivat pääsääntöisesti tehty ennen vuotta 2000, jolloin ohutleiketietokonetomografia on ollut kliinisenä kuvantamismenetelmänä huonosti saatavilla.

4.7 Astman rooli bronkiektasiataudin etiologisena tekijänä

Astman bronkiektasiataudin etiologiseksi tekijäksi arvioi 8 tutkimusta: Mäntylä ym. (2019), Olveira ym. (2017), Giron ym. (2017), Guan ym. (2015), Buscot ym. (2016), Lonni ym. (2015), Shteinberg ym. (2017) ja Lujan ym. (2013) (23, 28, 33, 40, 42, 53, 60, 65). Bronkiektasiataudin etiologiaksi arvioidun astman osuus bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla vaihteli tutkimuksissa 3,3–26,9 %, keskiarvo oli 9,2 % ja mediaani 6,0 %. Bronkiektasiataudin diagnoosi perustui ohutleiketietokonetomografiatutkimukseen kaikissa etiologiaa tutkineissa tutkimuksissa (Kaavio 2.).

Shteinberg ym. (2017) tutkimusta lukuun ottamatta kaikki etiologiaa tutkineet tutkimukset oli tehty prospektiivisessä asetelmassa (65). Astmaa pidettiin etiologisena tekijänä joko mikäli selittävää tekijää ei löytynyt ja astma oli diagnosoitu ennen bronkiektasiatautia. Muutama tutkimus oli asettanut lisäkriteeriksi astman vaikean vaikeusasteen.

Kaikissa tutkimuksessa toteutettiin huolellisen syytekijöiden kartoitus. Keskeistä oli keuhkohtaumataudin poissulku keuhkofunktiokokeiden ja tupakointihistorian perusteella, sekä ABPA:n poissulku ABPA:n diagnostisten kriteerien perusteella.



Kaavio 2. Astman bronkiektasiataudin etiologiana.

* Mäntylä ym. (2019) raportoivat astman etiologisen ja –liitännäissairausosuuden, tässä näytetty etiologinen osuus (28)

**Shteinberg ym. (2017) raportoivat astman etiologisen osuuden pitkäaikaisista ylähengitystieoireita kokevilla (14,3 %) ja näitä kokemattomilla (5,5 %). Alaryhmien potilasmäärien mukaan painotettu bronkiektasiataudin etiologisen osuuden keskiarvo 10,7 %. (65)

***Lujan ym. (2013) raportoivat useita arvoja, (53) (Taulukko 2).

Kystiseen fibroosiin liittyvä bronkiektasiatauti oli poissuljettu hikikokeella, primaariin värekarvatoimintahäiriöön liittyvä bronkiektasiatauti oli poissuljettu, primaarin immuunipuutoksen diagnoosi poissuljettiin plasman IgG, IgM ja IgA mittauksilla. Lisäksi keuhkokuvalla ja potilastietojen pohjalta poissuljettiin tuberkuloosi-infektionjälkeinen ja muu infektionjälkeinen bronkiektasiatauti. Mikäli keuhkokuvassa näkyi keuhkojen pohjaosien emfyseemamuutoksia, verinäytteestä tutkittiin alfa-1-antitrypsiinin pitoisuus sen puutokseen liittyvän bronkiektasiataudin poissulkemiseksi. Tupakointianamneesi selvitettiin ja keuhkofunktiokokeet tehtiin keuhkohtaumataudin erotusdiagnoosiikkaa ja astman diagnostiikkaa varten. Edelleen muutama tutkimus jatkoi

erotusdiagnostiikkaa sidekudos- ja reumasairauksien, ruokatorven refluksitaudin ja pitkäaikaisen poskiontelontulehduksen suhteen.

Tutkimukset, jotka arvioivat astman bronkiektasiataudin etiologiaksi, olivat poissulkeneet yllä kuvatunkaltaisesti laajasti bronkiektasiataudin muut etiologiset tekijät. Toisaalta, osa tutkimuksista tämänkin tehtyään raportoivat astman liitännäissairaustekijäksi.

Lonni ym. (2015) saivat tulokseksi 1258 potilaan eurooppalaisessa monikeskustutkimuksessa, jossa etiologia määritettiin etiologiseksi osuudeksi 3,3 %. Yleisimmät etiologiat olivat infektion jälkeinen 20 %:n osuudella, keuhkoastmatautiin liittyvä 15 %:n osuudella ja sidekudostautiin liittyvä 10 %:n osuudella. Etiologia pystyttiin määrittämään 60 %:ssa kohortteja (46–82 %). Astman vaikeusaste oli lievä 31 %:lla, keskivaikea 40 %:lla ja vaikea 29 %:lla tutkimuspotilaista. Astman vaikeusaste vaikutti bronkiektasiataudin esiintyvyyteen tilastollisesti merkitsevästi vain keuhkoastmatautiin liittyvässä bronkiektasiassa sen esiintyvyyttä lisäten ($p < 0,001$) ja idiopaattiseen bronkiektasiatautiin liittyen sen esiintyvyyttä vähentäen ($p = 0,029$). (23)

Lujan ym. (2013) tutkivat poikkileikkaus-tapaus-verrokkitutkimuksessaan 50 tupakoimattoman potilaan, joiden astman hyvä hoitotasapaino edellytti jatkuvaa suun kautta otettavaa kortikosteroidilääkitystä (SRA), bronkiektasiataudin esiintyvyyttä verrattuna ikä- ja sukupuolivakioituun astmaa sairastavaan verrokkiryhmään. He havaitsivat astman aiheuttaman bronkiektasiataudin esiintyvyydeksi 24 %. SRA-ryhmän suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen annos oli keskimäärin $14,9 \pm 8$ mg, ja keuhkofunktio tutkimukset osoittivat merkittävän obstruktion, FEV1% 61,9 (SD $\pm 29,9$) %, FEV1/FVC 56,27 (SD $\pm 15,9$) % astman pohjalta kehittyneitä bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla. (53)

Olveira ym. (2017) tutkivat bronkiektasiataudin etiologiaa 2047 potilaan Espanjalaisessa kohorttitutkimuksessaan. Potilasaineisto oli lähes tasapainottunut sukupuolen suhteen (naisia 54,9 %), enemmistö, 43,9 %, oli 50–75-vuotiaita, alle 50-vuotiaita 21 % ja yli 75-vuotiaita 35 %. Aiemmin tupakoineiden ja edelleen tupakoivien osuus oli korkea 38,3 %. Bronkiektasiataudin astman etiologiseksi osuudeksi arvioitiin

5,4 %; infektionjälkeisten 30 %, kystiseen fibroosiin liittyvien 12,5%, immuunivajaukseen liittyvien 9,4 % ja keuhkohtaumatautiin liittyvien 7,8 %. (59)

4.8 Astman rooli bronkiektasiataudin liitännäissairautena

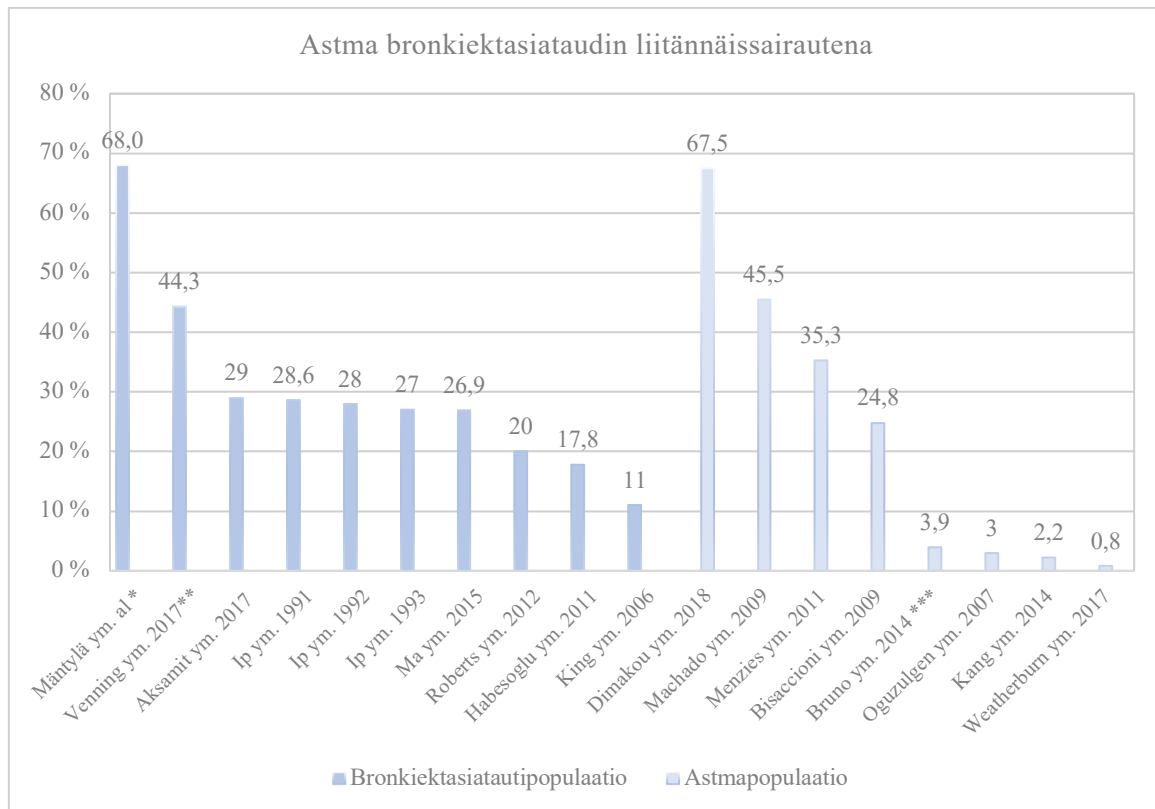
18 tutkimusta raportoi astman ja bronkiektasiataudin liitännäissairastavuutta. Astman rooli liitännäissairautena osoitettiin toteamalla astman esiintyvyys bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla tai bronkiektasiataudin esiintyvyys astmapotilailla (Kaavio 3.).

Astmaa esiintyi bronkiektasiatautia sairastavilla potilailla liitännäissairautena 11–68 % :lla otoksesta (27, 28, 44, 46, 47, 48, 52, 54, 63, 68) ja bronkiektasiatautia esiintyi astmapotilailla 0,8–67,5 %:lla otoksesta (31, 32, 37, 49, 55, 56, 58, 70). Sarjojen keskiarvo oli 30,1 % ja mediaani 27,5 % astmaa bronkiektasiatautipotilailla tutkineissa tutkimuksissa ja keskiarvo 22,9 % ja mediaani 14,4 % bronkiektasiatautia astmapotilailla tutkineissa tutkimuksissa.

Seitsemässä tutkimuksessa tutkimuspotilaiden määrä oli suuri, yli 100 potilasta, ja astman ja bronkiektasiataudin diagnostiikka oli objektiivinen. Astman objektiivinen diagnostiikka puuttui neljässä tutkimuksessa; bronkiektasiataudin diagnoosi pohjautui ohutleiketietokonetomografiaan kaikissa tutkimuksissa.

Vain kaksi tutkimuksista oli poissulkenut tupakoitsijat (32, 55).

Mäntylä ym. 2019 osoittivat retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessaan 95 bronkiektasiatautia sairastavan potilaan otoksessa astman osuudeksi liitännäissairautena 68 %. He osoittivat myös astman etiologiseksi tekijäksi 26%:lla tutkimuspotilaista. Aineiston keski-ikä oli 69 (SD \pm 13) vuotta, ja sukupuolijakauma naisvaltainen 79 % osuudella. Muina etiologisia tekijöitä olivat idiopaattinen etiologia 41 %:lla, infektionjälkeinen 1 %:lla potilaita ja muut tautitapaukset liittyivät reumaattiseen sairauteen, alfa-1-antitrypsiinin puutokseen, IgG-puutokseen ja Kartagenerin syndroomaan. He tutkivat usean keuhkolohkon alueelle levittäytyvän bronkiektasiataudin riskitekijöitä; astmaetiologia aiheutti 4,3 vetosuhteen (OR) ja astma liitännäissairautena 2,7 vetosuhteen laajalle bronkiektasiataudille. (28)



Kaavio 3. Astma bronkiektasiataudin liitännäissairautena.

* Mäntylä ym. 2019 raportoivat astman etiologisen ja -liitännäissairausosuuden (28)

**Venning ym. 2017 raportoivat astman osuuden liitännäissairautena lisäksi astmaa ja keuhkohtaumatautia sairastavien osuuden; taulukossa ensimmäinen (68)

***Bruno ym. raportoivat bronkiektasiatautia astmapopulaatiossa ryhmissä normaalipainoiset (2,4%), ylipainoiset (2,8 %) ja liikalihavat (8,3%). Taulukon 3,9 % on alaryhmien potilasmäärän mukaan painotettu keskiarvo (32)

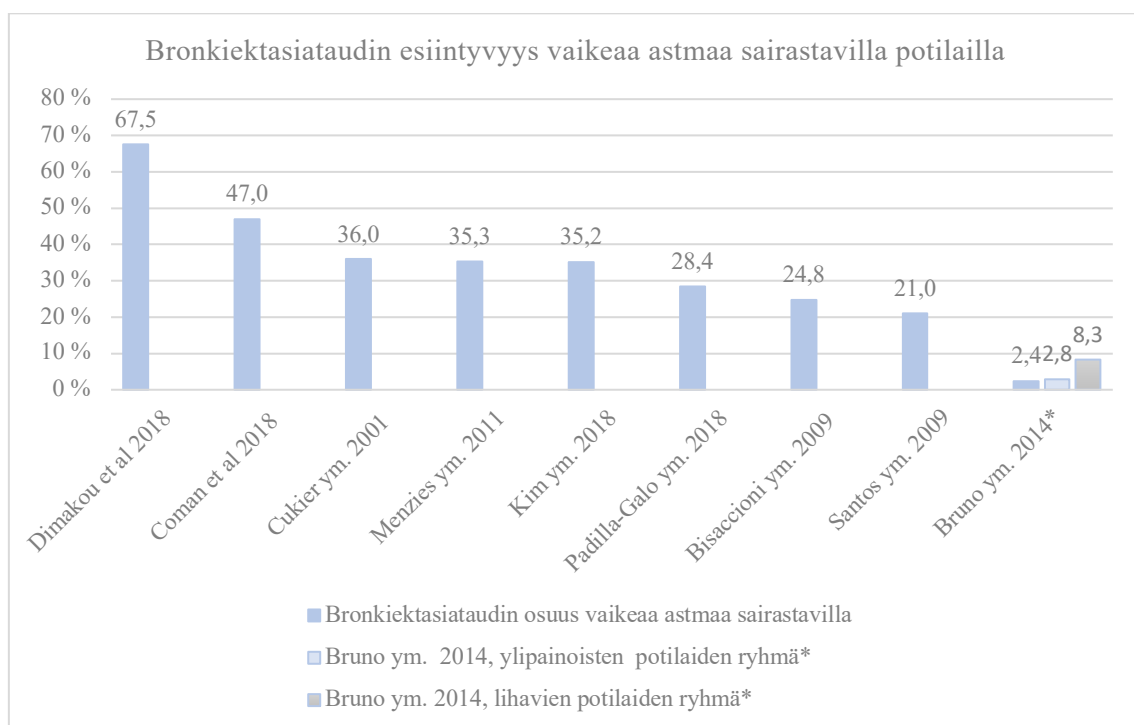
Australialaistutkimuksessa King ym. (2006) osoittivat retrospektiivisessä tutkimusasetelmassa 95 bronkiektasiatautipotilaan kohortissa astman osuudeksi 11 % liitännäissairautena. Otoksen keski-ikä oli 56 (SD ±14) vuotta, sukupuolijakauma naisvaltainen 63 % ja tutkimuspotilaista 77 % ei ollut koskaan tupakoinut. Epätarkkuustekijänä bronkiektasiataudin diagnoosi oli tehty osassa tapauksista bronkogrammitutkimuksella (52).

Skotlantilainen 1 424 378 potilasta kattava, perusterveydenhuollon rekisteritietojen pohjalta tehty tutkimus pyrki selvittämään astmaa sairastavien potilaiden

liitännäissairauksia (Weatherburn ym. 2017). 84 505:sta astmaa sairastavasta potilaasta 0,8 %:lla esiintyi bronkiektasiatauti liitännäissairautena, ja vertailussa ei-astmaa sairastavaan väestöön iän, sukupuolen, tupakoinnin ja sosiaalisen vähäosaisuuden suhteen laskettu vetosuhde viittasi yli neljäkertaiseen riskiin (OR 4,65). Astman diagnoosi oli saatu rekisteritietojen pohjalta; tarkempia tietoja astmadiagnoosista ei ollut. Tutkijoilla (EV ja TT) ei ollut pääsyä liitteeseen, jossa liitännäissairauksien diagnostiikka oli esitetty. (70)

4.9 Bronkiektasiatauti vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla

9 tutkimusta raportoi bronkiektasiataudin esiintyvyyttä vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla (Kaavio 4.).



Kaavio 4. Bronkiektasiataudin esiintyvyys vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla

*Bruno ym. (2014) raportoi bronkiektasiataudin esiintyvyyden normaalipainoisilla (2,4 %), ylipainoisilla (2,8 %) ja liikalihavilla (8,3 %) (32)

Nämä kaikki tulkitsivat bronkiektasiataudin joko liittännäissairaudeksi tai eivät ottaneet astman etiologiseen- tai liittännäissairaussuhteeseen kantaa. Vaikeaa astmaa sairastavilla bronkiektasiatautia oli 2,4–67,5 %:lla, keskiarvo oli 27,1 % ja mediaani 35,3 %, ja nämä arvot olivat suuremmat kuin bronkiektasiatautia astmapotilailla tutkineissa tutkimuksissa (keskiarvo 19,2 % ja mediaani 8,3 %).

4.10 Tutkimuspopulaatioiden keuhkotoiminta

Kokosimme tutkimuksista keuhkofunktioparametrit FEV1% viitearvosta ja FEV1/FVC % viitearvosta koko otoksesta ja astmaa ja bronkiektasiatautia sairastavilta potilailta. Keuhkofunktiokokeiden tulosten raportointi oli katsausartikkeleissa heterogeenistä, eikä arvojen numeerinen vertailu ole mielekäästä. Vain 27 (60 %) tutkimuksista oli raportoinut koko väestön keuhkofunktion ja 13 (28 %) tutkimuksista astmaa ja bronkiektasiatautia sairastavien ryhmän keuhkofunktiot. Keuhkofunktiot olivat obstruktiivisia enemmistössä (71 %:ssa) tutkimuksia, jotka raportoivat FEV1/FVC - keuhkofunktioarvon.

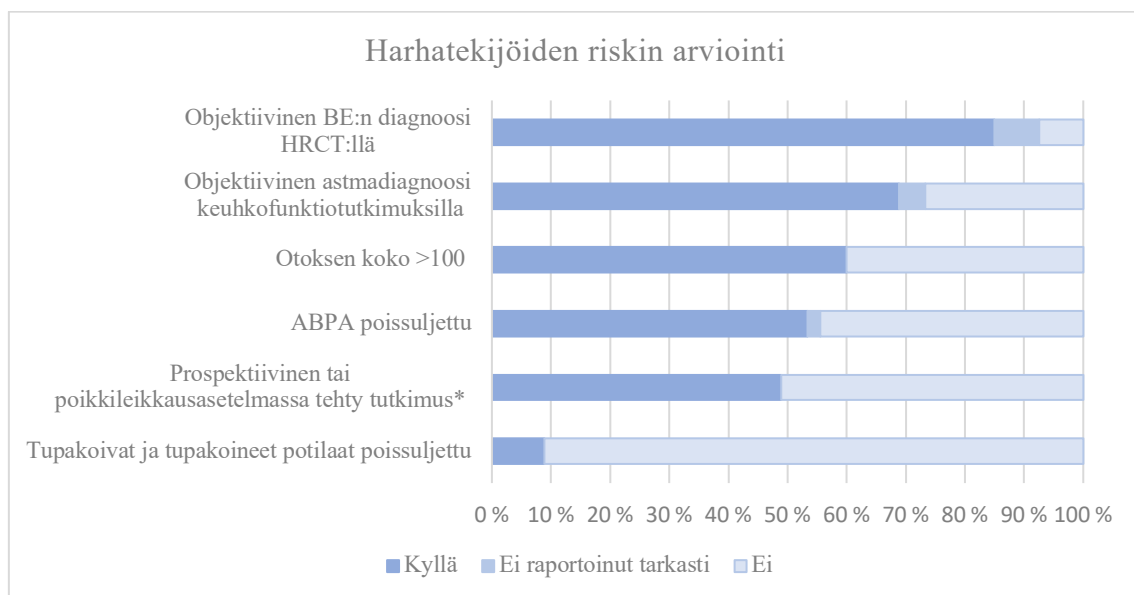
Esimerkiksi Bisaccioni ym. (2009) ja Cukier ym. (2001) raportoivat koko otoksiensa keuhkofunktion matalimmaksi, FEV1% 60 % ja 63 % järjestyksessä, ja FEV1/FVC ei raportoinut ja 60 % (31, 36). Bisaccionin ryhmä raportoi bronkiektasiatautia liittännäissairautena 24,8 %:lla astmaa sairastavista potilaista, ja Cukierin ryhmä raportoi bronkiektasiataudin esiintyvyydeksi astmaa sairastavilla potilailla 36 %.

4.11 Tutkimusten laatu ja tutkimusharhan arviointi

Tutkimusten tutkimusharhan lähteitä arvioitiin 6 muuttujalla. Muuttujat valittiin siten, että näiden avulla pystyttäisiin 1) arvioimaan tutkimusotoksen koon riittävyyttä, minimoimaan 2) astma- ja 3) bronkiektasiatautidiagnoosien virhelähteet 4) välttää retrospektiivisiin- ja täysin rekisteripohjaisiin tutkimuksiin liittyviä harhanlähteitä 5) poissulkea astmaatikoilla esiintyvään ABPA:an liittyvän bronkiektasiataudin tuloksia

harhauttava vaikutus ja 6) poissulkea mahdollisen, tunnistamattoman keuhkohtaumataudin ja astma-keuhkohtaumatauti-ilmiasun (ACO) tuloksia harhauttava vaikutus. Muuttujiksi valittiin ”tutkimuspotilaiden määrä yli 100 potilasta”, ”astman diagnoosi asetettu objektiivisesti keuhkofunktio tutkimuksilla”, ”bronkiektasiataudin diagnoosi asetettu objektiivisesti ohutleiketietokonetomografiatutkimuksella”, ”tutkimus tehty prospektiivisessä tai poikkileikkausasetelmassa (mikäli kaikki tiedot eivät olleet kerätty rekisteristä)”, ”ABPA poissuljettu” ja ”potilaat, joilla minkäänlaista tupakointihistoriaa, poissuljettu”. Näille muuttujille annettiin arvoksi ”kyllä”-vastauksesta 1 piste ja ”ei”-vastauksesta 0 pistettä (Kaavio 5.).

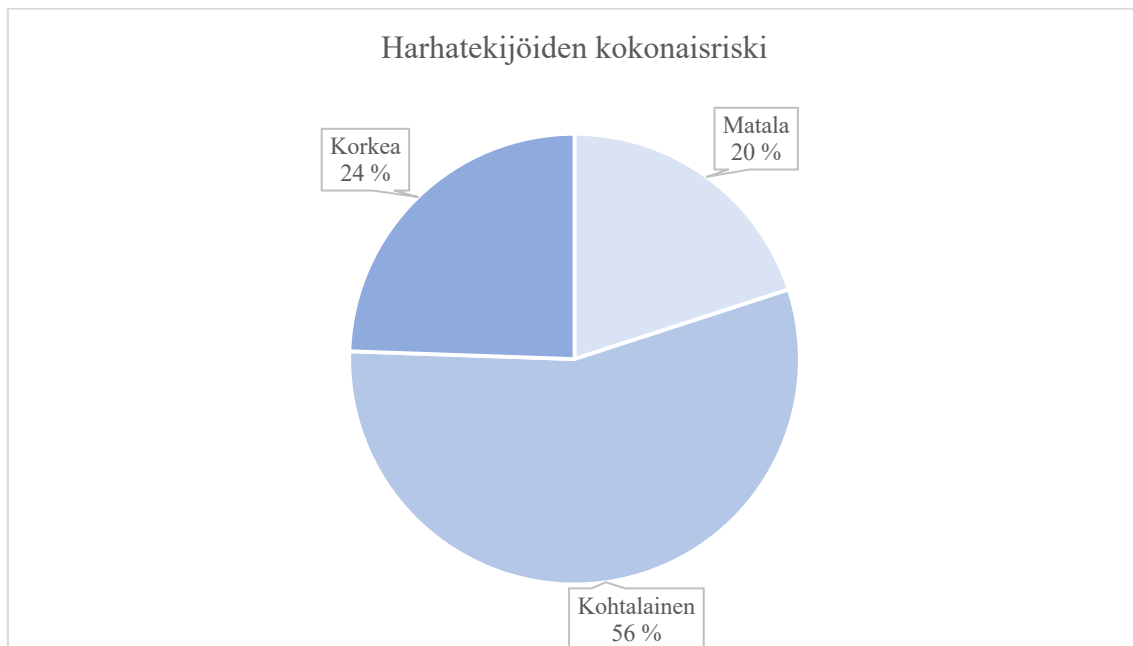
Kokonaispisteet laskettiin ja ryhmitettiin seuraavasti: 1–2 pistettä, korkea harhan riski; 3–4 pistettä, kohtalainen harhan riski ja 5–6 pistettä, matala harhan riski (Kaavio 6.)



Kaavio 5. Tutkimusten harhatekijöiden riskin arviointi.

* Prospektiivinen tai poikkileikkausasetelmassa tehty tutkimus (paitsi rekisteritutkimukset)

Muita useassa tutkimuksessa identifioituvia harhanlähteitä olivat potilasaineistoon liittyvät virhelähteet, potilasaineiston keruutapa ja tähän liittyvä riski valikoimisharhaan, tutkimusten kuvantamistutkimusten tulkintaan ja muiden kokeiden tulkintaan liittyvä tulkintaharha ja raportointiharha.



Kaavio 6. Tutkimusten harhatekijöiden kokonaisriski.

5 Pohdinta

5.1 Yleiskatsaus

Katsauksemme on ensimmäisiä laajoja katsauksia astman ja bronkiektasiataudin liitännäissairastavuudesta ja astman roolista bronkiektasiataudin etiologiana. Aikaisemmin bronkiektasiatautia on pidetty infektion jälkitilana joko tuberkuloosin tai muun vaikean yksittäisen tai useamman keuhkoinfektion vuoksi kehittyneenä.

Tämä katsauksemme osoitti, että astma on merkittävä bronkiektasiataudin liitännäissairaus, ja tutkimuksemme perusteella on todennäköistä, että astma yksinään voi johtaa bronkiektasiataudin kehittymiseen.

Yksikään bronkiektasiataudin etiologiaa tutkineista tutkimuksista ei todennut astman roolia etiologisenä tekijänä olemattomaksi, mikä vahvistaa hypoteesia, että tällainen yhteys on olemassa. Edelleen, astman osuus etiologiana osoitettiin myös suurissa otoksissa (tutkimuspotilaiden määrä yli 1000) (23, 40, 59).

Liitännäissairauksia tutkineiden tutkimusten tulokset vaihtelivat merkittävästi: astmaa bronkiektasiatautipotilailla tutkineissa aineistoissa 0,027–68 % ja bronkiektasiatautia astmapotilailla tutkineissa aineistoissa 0,8–67,5 %. Tätä vaihtelua selittää ensisijaisesti tutkimuspopulaatioiden heterogeenisyys. Yhtäältä yhden pienimmistä liitännäissairastavuutta raportoineista tutkimuksista oli skotlantilainen väestötutkimus, jossa tieto astma- ja bronkiektasiatautidiagnooseista saatiin epäsuorasti terveydenhuollon yhteisrekisteristä (70), toisaalta suurimpia liitännäissairastavuuslukuja saanut Mäntylä ym. (2019) tutkivat astmaa iäkkäässä, naisvaltaisessa bronkiektasiatautipopulaatiossa (28). Luvut eivät ole vertailukelpoisia keskenään, vaan kertovat sairauksien yhteydestä populaatiokerrosten eri polttopisteissä.

5.2 Tulosten heterogeenisyyteen vaikuttavat tekijät

Tärkeimpiä vaihtelua aiheuttavia tekijöitä ovat tutkimuspopulaatioiden heterogeenisyys, ikä- ja sukupuolijakauman erot, maantieteelliset erot, tupakointitottumukset ja tutkimuspopulaation lähtötilanne astman ja/tai bronkiektasiataudin suhteen.

Potilasaineiston keruu tapahtui valtaosassa tutkimuksista keuhkoklinikan avohoitopotilaista tai terveydenhuollon rekisteripotilaista. Yksittäisissä tutkimuksissa potilaat olivat päivystyspoliklinikan potilaita ja sairausrekisteripotilaita. Harvassa tutkimuksessa oli mainittu peräkkäisten potilaiden rekrytoinnista, eli tutkimuspotilaiden valikoituminen on tuloksissa huomioonotettava virhelähde.

Bronkiektasiataudin ilmaantuvuudessa on huomattavia maantieteellisiä eroja, jotka liittyvät muun erityisesti genetiikkaan, infektioautien esiintymiseen, liitännäissairastavuuteen, väestön elintapoihin ja tupakointitottumuksiin. Esimerkiksi aasialaisissa otoksissa infektion jälkeisen ja erityisesti tuberkuloosi-infektion jälkeen kehittyneen bronkiektasiataudin osuus on korkeampi, kun taas eurooppalaisissa ja yhdysvaltalaisissa otoksissa enemmistö on idiopaattista etiologiaa (72).

Bronkiektasiataudin ilmaantuvuus kasvaa naissukupuoleen liittyen (12). Eri etiologiset tekijät ovat sukupuolittuneita: astmaetiologia vaikuttaisi olevan yleisempi naisilla ja keuhkohtaumatauti miehillä aikuisväestössä (23,73).

Tutkimuspopulaation iäkkyyteen liittyy monia tuloksia sekoittavia tekijöitä. Ikä lisää paitsi bronkiektasiataudin esiintyvyyttä, myös oireettomien ohutleiketietokonetomografiatutkimuksessa kuvautuvien bronkiektasiamuutosten ilmaantuvuutta (12). Myös astman ja keuhkohtaumataudin ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä (74). Bronkiektasiataudin, astman ja keuhkohtaumataudin oirekuvissa on päällekkäisyyttä, ja ikääntymiseen liittyvä muu liitännäissairastavuus, erityisesti sydän- ja verisuonisairaudet, iskeeminen sydänsairaus ja sydämen vajaatoiminta voivat myös aiheuttaa hengityksen vinkunaa, hengenahdistusta ja yskää, ja sekoittaa kokonaisuorekuvaa ja diagnostiikkaa. Lisäksi ikään assosioituu astman pidemmän keston sekä useampien pahenemisvaiheiden aiheuttama kumulatiivinen inflammatorinen tautitaakka. Edelleen astman hoidon mahdollisuudet voivat heikentyä

ikäntymisen myötä paitsi hoitoväsymyksen, myös lääkitysten haittavaikutuksien vuoksi. Esimerkiksi sydän- ja verisuonisairaus voi estää beeta-2-sympatomimeettilääkityksen riittävän käytön ja näin ollen lisätä oireita, vähentää keuhkojen toimintaa ylläpitävää fyysistä aktiivisuutta ja näin huonontaa edelleen keuhkosairauden hoitotasapainoa. Ikääntymiseen liittyvä heikentynyt lihasvoima ja heikentynyt sisäänhengityksen voimakkuus voivat vaikuttaa hengitettävän lääkkeen ottamiseen, ja heikentyneet muistitoiminnot ja muistisairaudet vaikeuttavat erotusdiagnoosiikkaa ja lääkitysten täsmällistä käyttöä. Väärin otettu tai epäsäännöllisesti käytetty lääkitys, tai oiretiedostuksen puutteellisuuden vuoksi riittämättömäksi jäävä lääkitys heikentää astman hoitotasapainoa, voi johtaa tautimuutosten etenemiseen tai sairaalahoitoa vaativiin komplikaatioihin ja lisääntyneisiin terveydenhuollon kustannuksiin (74).

Tutkimuksessamme vaikeaa astmaa tai vaikeaa, huonossa hoitotasapainossa olevaa astmaa sairastavilla bronkiektasiataudin osuus vaihteli 21–77 % (31, 35, 37, 56, 60, 64, 69). Astman vaikeutuessa lievästä keskivaikeaan ja vaikeaan myös bronkiektasiataudin esiintyvyys lisääntyi. Tuloksemme on linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa ja vaikean astman ja bronkiektasiataudin assosiaatiosta tehdyn katsauksen kanssa (75).

5.3 Poimintoja

Katsaukseen mukaanluetuista tutkimuksista on seuraavaksi nostettu esiin joitain tärkeimpiä. Dimakou ym. (2018) raportoivat suurimman bronkiektasiataudin esiintyvyyden, 67,5 %, neljänkymmenen avohoitoisen vaikeaa, ei-hoitotasapainossa olevaa astmaa sairastavan potilaan aineistossaan (37). Potilasaineiston potilaiden keski-ikä oli 57,9 (SD ±12,4) vuotta, naispuolisten tutkimuspotilaiden määrä yli kaksinkertainen miehiin verrattuna, ja astman kesto aineistossa 16,5 (SD ±11,5) vuotta. Kaikki potilaat käyttivät jatkuvaa hengitettävän kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta-2-sympatomimeetin yhdistelmä-lääkitystä, minkä lisäksi 40 % potilaista nautti säännöllistä leukotrieenisalpaajalääkitystä. Potilaiden huonoa astman hoitotasapainoa kuvasi ACT-arvo, keskimäärin 14,2 (SD ± 4,9), minkä perusteella yksikään potilaasta ei

tavoittanut tyydyttävää astman hoitotasapainoa. 80,0 % oli tupakoimattomia, 15 % tupakoi, ja 5,0 % entisiä tupakoijia; kelloon tupakoitsijoista ei havaittu irreversiibeliä obstruktiota keuhkofunktiokoeksessa. Allergisen pitkittyneen poskiontelontulehduksen esiintyvyys Dimakoun aineistossa oli merkittävä: 32,5 %:lla potilaista havaittiin allergista nenätulehdusta ja 55 %:lla sinuiittia. Korkeaa bronkiektasiataudin esiintyvyyttä Dimakoun ryhmän tutkimuksessa voivat selittää vaikea ja huonossa hoitotasapainossa oleva astma sekä allergisen pitkäaikaisen poskiontelontulehduksen merkittäväänsuuruinen esiintyminen tutkimuspotilailla. Pitkäaikaisen poskiontelontulehduksen ja bronkiektasiataudin yhteys on tunnettu jo pitkään, ja allergia sekä allerginen ylähengitystieoireilu on yhdistetty bronkiektasiataudin varhaisemmin kehittyvään muotoon (65, 76).

Toisaalta Chung ym. (2014) raportoivat korealaisessa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessaan bronkiektasiataudin esiintyvyydeksi astmaatikoilla 1 %. 9104 potilaan tutkimuksen tavoitteena oli astma-keuhkohtaumatauti-ilmasun (ACO) kliinisten piirteiden ja itsearvioitun terveyden arvioiminen. Tieto aiemmista bronkiektasiataudin ja astman diagnooseista saatiin potilaiden raportoinnin perusteella. Potilaille tehtiin keuhkofunktio- ja laboratoriotutkimuksia. Chung kollegoineen jakoivat tutkimuspotilaat keuhkohtaumataudin ryhmään, jos FEV1/FVC <0.7 eikä potilaan raportoituna hengityksen vinkunaa ollut esiintynyt, astmaryhmään, mikäli vinkunaa oli esiintynyt mutta FEV1/FVC >0.7, ja astma-keuhkohtaumatauti-ilmasun ryhmään jos vinkunaa esiintyi ja FEV1/FVC oli obstruktiivinen <0.7. Erikoisesti 560 astmaatikon ryhmästä 95 potilasta (14 %) raportoi sairastavansa astmaa. Bronkiektasiataudin pientä, 1 % esiintyvyyttä on syytä tarkastella ottaen huomioon tiedonkeruun menetelmän epätasaisuus. Edelleen, potilaiden jako astman- ja astma-keuhkohtaumatauti-ilmasun ryhmiin vain keuhkofunktioparametrin (FEV1/FVC) obstruktiivisuuden perusteella lisää riskiä siihen, että ACO-ryhmään olisi päätynyt vaikeaa, pysyvää obstruktiota aiheuttanut astmaa sairastavia henkilöitä väärin perustein, vähentäen astmaa sairastavien ryhmän vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden osuutta ja mahdollista tulosten vääristymistä. ACO-ryhmässä bronkiektasiataudin esiintyvyys oli 17,6 %, oleellisesti suurempi kuin astmaryhmässä. Chung'in ja kumppaneiden tutkimuksen asetelma ja tiedonkeruun metodologia eivät olleet optimoitu

astman ja bronkiektasiataudin liitännäissairastavuuden tai etiologian tutkimiseen, ja tulokset eivät asiaa vakuuttavasti valaisekaan. (34)

5.4 Bronkiektasiataudin syytekijöiden tutkimisen merkitys

Bronkiektasiataudin kehittymiseen vaikuttavien tekijöiden ja liitännäissairauksien tunnistaminen on oleellista useasta eri katsantokannasta tarkasteltuna (77).

5.4.1 Lääkehoito

Bronkiektasiataudin etiologialla ja liitännäissairauksilla on keskeinen rooli yksilöllisen lääkehoidon valinnassa.

Astman hoidon kulmakiven muodostavat vahvaan tutkimusnäyttöön perustuen säännöllinen tai ajoittain säännöllisesti käytettävä inhaloitava kortikosteroidi (ICS) sekä oireiden mukaan joko lyhytvaikutteinen tai pitkävaikutteinen inhaloitava beeta-2-sympatomimeetti. Pahanemisvaiheiden hoito tapahtuu joko inhalaatiokortikosteroidiannosta lisäämällä tai siirtymällä väliaikaisesti systeemiseen kortikosteroidilääkitykseen. Astman lisälääkkeinä voidaan käyttää leukotrieenisalpaajia, allergisen astman tapauksessa antihistamiini voi vähentää oireita, ja vaikean, huonossa hoitotasapainossa olevan allergisen astman lääkevaihtoehtona on biologinen lääkitys. (26, 78)

Bronkiektasiataudin hoito perustuu nykytiedon valossa liman irrottamiseen fysikaalisen ja tarvittaessa lääkehoidon avulla, hengitysteiden inflammaation vähentämiseen, pahanemisvaiheiden vähentämiseen muun muassa hengitysteitä kolonisoivien mikrobien hävittämisellä ja oireiden vähentämiseen (79). Vahvaa tieteellistä näyttöä on kuitenkin vain hengitysfysioterapian ja säännöllisen liikunnan osalta (80). Pitkien makrolidiantibioottikuurien on osoitettu vähentävän pahanemisvaiheiden määrää *Pseudomonas aeruginosa* kolonisoituneilla potilailla, ja kuurien on myös osoitettu

parantavan keuhkofunktiota (81). Makrolidiantibioottien tehon ajatellaan perustuvan niiden tulehdusvälittäjäaineiden eritystä sekä neutrofiilien liikkumista ja adheesiota vähentävään vaikutukseen (82).

Vaikka bronkiektasiatauti on monitekijäinen, riittää sen kehittymiseen joskus vain yksi spesifinen syy, jonka hoidolla voidaan päästä hyviin hoitotuloksiin. Primaarisen immuunipuutoksen pohjalta kehittyneeseen bronkiektasiatautiin käytetään immunoglobuliinikorvaushoitoa ja makrolidiantibiootteja, ABPA:n liittyvän bronkiektasiataudin hoidossa käytetään kortikosteroideja ja sienilääkkeitä (83, 84).

Astman aiheuttama tai vaikeuttama bronkiektasiatauti näyttäytyy kliinisesti kahden eri sairauden yhdistelmäfenotyyppinä, jossa molempien sairauksien hoito on perusteltua, mutta ei täysin ongelmatonta. Esimerkiksi Cochrane-katsaus aiheesta vuodelta 2015 arvioi pitkistä antibioottikuureista olevan hyötyä bronkiektasiataudin pahenemisvaiheiden ja yskösten vähentämisessä, mutta haittavaikutuksina hengenahdistus ja hengityksen vinkuna lisääntyivät (85). Kansainvälisen bronkiektasian hoitosuosituksen mukaan astman ja bronkiektasiataudin esiintyessä samanaikaisesti on syytä käyttää inhaloitavia kortikosteroideja astman vakiintuneen hoidon mukaisesti (86). Toisaalta, inhaloitavien kortikosteroidien keuhkojen bakteeri-, mykobakteeri- ja sieni-infektioiden mahdollisesti lisäävästä vaikutuksesta bronkiektasiatautipotilailla ei ole riittävästi tietoa (85). Suuriannoksinen ICS-hoito astma- ja keuhkohtaumatautipotilailla lisäsi merkittävien haittavaikutuksien vaaraa (pneumonia, osteoporoosi, kaihi) annosvasteisesti iäkkäässä väestössä eräässä meta-katsauksessa (87).

Syytekijöiden kartoitus on perusteltua, sillä se mahdollistaa oikean hoidon valitsemisen ja auttaa välttämään turhia lääkityksiä ja lääkehaittoja.

Astmaa ja bronkiektasiatautia sairastavan potilaan optimaalisesta, ennustetta parantavan ja oireita lievittävän lääkityksen valinnasta on tarvetta jatkotutkimukselle.

5.4.2 Sairauden primaari- ja sekundaaripreventio

Toiseksi, tuntemalla BE:a aiheuttavia tekijöitä voidaan taudin ilmaantuvuutta pienentää. Bronkiektasiatauti aiheuttaa merkittävästä sairastavuus- ja taloudellista kuormaa, joka ilmenee paitsi lisääntyneinä lääkekustannuksina niin myös kuormituksena terveyden- ja

sairaanhuollon toimijoille. Goeminne ym. (2019) osoittivat systemaattisessa katsauksessaan, että bronkiektasiatauti aiheutti taloudellista kuormaa lääkekustannusten ja sairaalahoitojaksojen lisääntymisen kautta (88). De la Rosa ym. (2016) arvioivat espanjalaisessa sekä perustason että erikoissairaanhoidon kustannukset huomioivassa tutkimuksessaan bronkiektasiatautiin liittyvien kustannusten olevan 4672 ± 6821 euroa potilasta kohden, ja vuotuisten kustannusten nousevan taudin vaikeusasteen myötä, lievän sairauden 2993 eurosta potilasta kohden vaikean sairauden 9999 euroon potilasta kohden (89). Tuntemalla bronkiektasiataudin patofysiologiaa voidaan vähentää tämän tauti-liitännäissairauskokonaisuuden yhteiskunnalle koituvaa kuormitusta.

Sairauden etenemistä ja vaikeutumista voidaan estää hoitamalla juurisyytä ja näin parantaa elämänlaatua ja vähentää terveyden -ja sairaudenhoidon kuormitusta.

Viimeiseksi bronkiektasiatauti näyttäisi lisäävän kokonaiskuolleisuutta ja kuolleisuutta keuhkosairauksiin. Eteläkorealaistutkimus selvitti yli 18000 bronkiektasiatautia sairastavan potilaan kuolleisuutta, ja osoittivat kontrolliryhmään verrattuna kokonaiskuolleisuuden lisääntymiseen vaarasuhteella 1,26 (95 % :n luottamusväli 1,09–1,47), hengityselimistön sairauksiin kuolleisuuden vaarasuhteella 3,49 (95 %:n luottamusväli 2,21–5,51), ja keuhkosityöpäkuolleisuuden vaarasuhteella 3,48 (95 %:n luottamusväli 2,33–5,22) (90).

5.5 Tutkimuksemme rajoitukset

Ensinnäkin, emme tarkistaneet tutkimusrekisteristä julkaisemattomia artikkeleita tai katsaukseen valittujen julkaisuja, mikä mahdollistaa julkaisuharhan aineistossamme. Toiseksi, prevalenssitieto tutkimuksissa on usein toissijainen tulos, joka tutkitaan ja raportoidaan muuta päätulosmuuttujaa tutkittaessa. Suuri osa prevalenssitiedosta on näin ollen tutkimuksissa, joiden tutkimusasetelmat ovat keskenään hyvin erilaisia, eivätkä säännönmukaisesti raportoi kaikkea sitä informaatiota, jota astman ja bronkiektasiataudin etiologisesta ja liitännäissairausprevalenssinäkökulmasta olisi keskeistä saada. Osana strategiaa päätimme kuitenkin hyväksyä tämän ja tehdä laajemman katsauksen siitä huolimatta, että keräämämme tiedot olisivat osin

puutteellisia. Tämä vaikutti tutkimuksen mahdollisuuksiin arvioida esimerkiksi keuhkofunktiota eri ryhmissä.

5.6 Lopuksi

Astman ja bronkiektasiataudin liitännäissairastavuudesta ja etiologisesta suhteesta on edelleen rajallisesti tietoa.

Kliinisessä kontekstissa katsaus esittää perusteet bronkiektasiataudin rutiininomaiselle etiologisille selvittelyille ja toisaalta kannustaa sellaisen astmaatikon, jolla esiintyy toistuvia alahengitystieinfektioita tai pitkittynyttä ysköksellistä yskää, huolellisiin jatkoselvittelyihin bronkiektasiataudin mahdollisuuden tutkimiseksi.

Lisätutkimuksia tarvitaan erityisesti astman pohjalta kehittyneen bronkiektasiataudin ennusteesta, sekä astmaa ja bronkiektasiatautia sairastavan potilaan ennusteesta ja tehokkaan ja ennustetta parantavasta hoidosta.

Lopuksi kansallinen hoitosuositus bronkiektasiataudista tarvittaisiin lisäämään lääkärikunnan tietoa ja ymmärrystä sairaudesta sekä ohjaamaan kliinisiä hoitokäytäntöjä.

6 Sidonnaisuudet

Kirjoittaja ei ole saanut apurahaa eikä kirjoittajalla ole taloudellisia sidonnaisuuksia.

Lyhenteet

ABPA	allerginen bronkopulmonaalinen aspergilloosi
ACO	astma-keuhkohtaumatauti-ilmiasu (engl. asthma-COPD-overlap)
A.fumigatus	Aspergillus fumigatus
BE	bronkiektasiatauti
COPD	keuhkohtaumatauti
E	etiologia
ESRA	astma, jonka hyvä hoitotasapaino ei edellytä suun kautta otettavaa kortikosteroidilääkitystä (engl. non-steroid-dependent asthma)
FEV1% viitearvosta	uloshengityksen sekuntikapasiteetti, prosenttia viitearvosta
FEV1/FVC	uloshengityksen sekuntikapasiteetin ja nopean uloshengityksen vitaalikapasiteetin suhde
HRCT	ohutleiketietokonetomografiatutkimus (engl. high resolution computer tomography)
L	liitännäissairaus
n	määrä
N/M	naispuolisten tutkimuspotilaiden määrä/ miespuolisten tutkimuspotilaiden määrä

SRA	astma, jonka hyvään hoitotasapainon ylläpito edellyttää jatkuvaa suun kautta otettavaa kortikosteroidilääkitystä (engl. steroid-dependent asthma)
SD	keskihajonta
SEM	keskiarvon keskivirhe

Lähdeluettelo

1. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr.* 1982;6(3):437-444. DOI: 10.1097/00004728-198206000-00001
2. McDonnell M, Aliberti S, Goeminne P, Restrepo M, Finch S, Pesci A et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016;4(12):969-979.
3. Polverino E, Blasi F, Ringshausen F, De Soyza A, Vendrell M, Goeminne P et al. Determinants of quality of life in bronchiectasis using the quality of life bronchiectasis (QOL-B) questionnaire: data from the EMBARC registry. *Respiratory infections.* 2018. DOI:10.1183/13993003.congress-2018.OA4951
4. Prikk K, Maisi P, Sepper R, Stenman UH, Salo T, Sorsa T. Association of trypsin-2 with activation of gelatinase B and collagenase-2 in human bronchoalveolar lavage fluid in vivo. *Ann Med* 2001; 33: 437 – 444.

5. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: Endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *The Lancet*. 2018;392(10150):880-890.
6. Gale NS, Bolton CE, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ. Systemic comorbidities in bronchiectasis. *Chron Respir Dis*. 2012;9(4):231–238. DOI:10.1177/1479972312459973
7. Mandal P, Morice AH, Chalmers JD, Hill AT. Symptoms of airway reflux predict exacerbations and quality of life in bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2013 Jul;107(7):1008-1013. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.006.
8. McDonnell M, Das J, O'Toole D, Aldrahani A, Verdon B, Wilcox M et al. Effects of gastro-oesophageal reflux and pulmonary micro-aspiration in bronchiectasis. *Respiratory infections*. 2018. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA4950
9. Girón Moreno RM, Fernandes Vasconcelos G, Cisneros C, Gómez-Punter RM, Segrelles Calvo G, Ancochea J. Presence of anxiety and depression in patients with bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(10):415–420. DOI:10.1016/j.arbres.2013.01.012
10. Chung WS, Lin CL, Lin CL, Kao CH. Bronchiectasis and the risk of cancer: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2015;69(6):682–688. DOI:10.1111/ijcp.12599
11. Grenier P, Maurice F, Musset D, Menu Y, Nahum H. Bronchiectasis: assessment by thin-section CT. *Radiology*. 1986;161(1):95–99. DOI:10.1148/radiology.161.1.3763889
12. Winter D, Manzini M, Salge J, Busse A, Jaluul O, Jacob Filho W et al. Aging of the Lungs in Asymptomatic Lifelong Nonsmokers: Findings on HRCT. *Lung*. 2015;193(2):283-290. DOI: 10.1007/s00408-015-9700-3.
13. Juliusson G, Gudmundsson G. Diagnostic imaging in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Breathe*. 2019;15(3):190-197. doi: 10.1183/20734735.0009-2019.
14. Van der Bruggen-Bogaarts BA, van der Bruggen HM, van Waes PF, Lammers JW. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest

- radiography and high-resolution CT. *Chest*. 1996;109(3):608–611.
DOI:10.1378/chest.109.3.608
15. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl 1(Suppl 1):S146–S151. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.04
 16. Kainu A, Pallasaho P, Piirilä P, Lindqvist A, Sovijärvi A, Pietinalho A. Increase in prevalence of physician-diagnosed asthma in Helsinki during the Finnish Asthma Programme: improved recognition of asthma in primary care? A cross-sectional cohort study. *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):64–71.
DOI:10.4104/pcrj.2013.00002
 17. Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, Dahlén S, Forsberg B, Franklin K et al. Increased Prevalence of Symptoms of Rhinitis but Not of Asthma between 1990 and 2008 in Swedish Adults: Comparisons of the ECRHS and GA2LEN Surveys. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16082. DOI:10.1371/journal.pone.0016082
 18. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119.
DOI:10.1016/S0140-6736(08)61452-X
 19. Lötvall J, Akdis C, Bacharier L, Bjerner L, Casale T, Custovic A et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):355-360.
DOI:10.1016/j.jaci.2010.11.037
 20. De Soyza A, Aliberti S. Bronchiectasis and aspergillus: How are they linked? *Med Mycol*. 2016;55(1):69-81. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw109>.
 21. Säynäjäkangas O, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Links between hospital diagnoses of bronchiectasis and asthma. *Allergy*. 1997;52(11):1120-1122.
DOI: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb00186.x.
 22. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2005;12(4). Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and Economic Burden of Bronchiectasis. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2005;12(4):205-209.

23. Lonni S, Chalmers J, Goeminne P, McDonnell M, Dimakou K, De Soyza A et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(12):1764-1770. DOI:10.1513/AnnalsATS.201507-472OC
24. T Hill A, L Sullivan A, D Chalmers J, De Soyza A, Stuart Elborn J, Andres Floto R et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2018;74(Suppl 1):1-69. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
25. Chalmers J, Aliberti S, Polverino E, Vendrell M, Crichton M, Loebinger M et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Research*. 2016;2(1):00081-2015.
26. Reddel H, FitzGerald J, Bateman E, Bacharier L, Becker A, Brusselle G et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *European Respiratory Journal*. 2019;53(6):1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019.
27. Aksamit T, O'Donnell A, Barker A, Olivier K, Winthrop K, Daniels M et al. Adult Patients With Bronchiectasis. *Chest*. 2017;151(5):982-992. DOI:10.1016/j.chest.2016.10.055
28. Mäntylä J, Mazur W, Törölä T, Bergman P, Saarinen T, Kauppi P. Asthma as aetiology of bronchiectasis in finland. *Respiratory Medicine*. 2019;152:105-111.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. DOI:10.1371/journal.pmed.1000097. Lisätietoja: www.prisma-statement.org.
30. Angus RM, Davies ML, Cowan MD, McSharry C, Thomson NC. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with a positive skin test to *Aspergillus fumigatus*. *Thorax* 1994;49:586-589.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC474951/>
31. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):769–773. DOI:10.1590/S1807-59322009000800010

32. Bruno A, Pace E, Cibella F, Chanez P. Body mass index and comorbidities in adult severe asthmatics. *BioMed Research International*. 2014;2014:607192. DOI: 10.1155/2014/607192.
33. Buscot M, Pottier H, Marquette CH, Leroy S. Phenotyping Adults with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A 10-Year Cohort Study in a French Regional University Hospital Center. *Respiration*. 2016;92(1):1–8. DOI:10.1159/000446923
34. Chung JW, Kong KA, Lee JH, Lee SJ, Ryu YJ, Chang JH. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:795–804. DOI:10.2147/COPD.S61093
35. Coman I, Pola-Bibián B, Barranco P, Vila-Nadal G, Dominguez- Ortega J, Romero D et al. Bronchiectasis in severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(4):409-413. DOI:10.1016/j.anai.2018.02.016
36. Cukier A, Stelmach R, Kavakama JI, Terra Filho M, Vargas F. Persistent asthma in adults: comparison of high resolution computed tomography of the lungs after one year of follow-up. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2001;56(3):63–68. DOI:10.1590/s0041-87812001000300001
37. Dimakou K, Gousiou A, Toumbis M, Kaponi M, Chrysikos S, Thanos L, et al. Investigation of bronchiectasis in severe uncontrolled asthma. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1212–1218. DOI:10.1111/crj.12653K
38. Dupin C, Marchand-Adam S, Favelle O, Costes R, Gatault P, Diot P et al. Asthma and Hypogammaglobulinemia: an Asthma Phenotype with Low Type 2 Inflammation. *Journal of Clinical Immunology*. 2016;36(8):810-817. DOI:10.1007/s10875-016-0335-9
39. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro W, Brightling C, et al. IgE sensitization to *aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(11):1362-1368
40. Girón R, de Gracia Roldán J, Oliveira C, Vendrell M, Martínez-García M, de la Rosa D et al. Sex bias in diagnostic delay in bronchiectasis: An analysis of the Spanish Historical Registry of Bronchiectasis. *Chronic Respiratory Disease*. 2017;14(4):360-369. DOI:10.1177/1479972317702139

41. Grenier P, Mourey-Gerosa I, Benali K, Brauner MW, Lenoir S, Cordeau MP, et al. Abnormalities of the airways and lung parenchyma in asthmatics: CT observations in 50 patients and inter- and intraobserver variability. *Eur Radiol*. 1996;6(2):199–206. DOI:10.1007/bf00181147
42. Guan W, Gao Y, Xu G, Lin Z, Tang Y, Li H et al. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou, southern China. *Respirology*. 2015;20(5):739-748. DOI:10.1111/resp.12528
43. Habesoglu MA, Ugurlu AO, Eyuboglu FO. Clinical, radiologic, and functional evaluation of 304 patients with bronchiectasis. *Ann Thorac Med*. 2011;6(3):131–136. DOI:10.4103/1817-1737.82443
44. Habesoglu MA, Tercan F, Ozkan U, Fusun EO. Effect of radiological extent and severity of bronchiectasis on pulmonary function. *Multidiscip Respir Med*. 2011;6(5):284–290. Published 2011 Oct 31. DOI:10.1186/2049-6958-6-5-284
45. Henkle E, Aksamit TR, Barker AF, Curtis JR, Daley CL, Leigh Anne Daniels M, et al. Pharmacotherapy for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: Results From an NTM Info & Research Patient Survey and the Bronchiectasis and NTM Research Registry. *Chest*. 2017;152(6):1120–1127. DOI:10.1016/j.chest.2017.04.167
46. Ip M, Lauder I, Wong W, Lam W, So S. Multivariate Analysis of Factors Affecting Pulmonary Function in Bronchiectasis. *Respiration*. 1993;60(1):45-50. DOI:10.1159/000196172
47. Ip M, Lam WK, So SY, Liong E, Chan CY, Tse KM. Analysis of factors associated with bronchial hyperreactivity to methacholine in bronchiectasis [julkaisu korjaus ilmestynyt *Lung* 1991;169(4):245]. *Lung*. 1991;169(1):43–51. DOI:10.1007/bf02714140
48. Ip MS, So SY, Lam WK, Yam L, Liong E. High prevalence of asthma in patients with bronchiectasis in Hong Kong *European Respiratory Journal* Apr 1992, 5 (4) 418-423;
49. Kang HR, Choi GS, Park SJ, Song YK, Kim JM, Ha J, et al. The Effects of Bronchiectasis on Asthma Exacerbation. *Tuberc Respir Dis*. 2014;77(5):209-214. DOI:10.4046/trd.2014.77.5.209

50. Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, Kivelä SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2784–2787. DOI:10.1183/09031936.97.10122784
51. Kim S, Lee C, Jin K, Cho S, Kang H. Severe Asthma Phenotypes Classified by Site of Airway Involvement and Remodeling via Chest CT Scan. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018;28(5):312-320. DOI: 10.18176/jiaci.0265
52. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Respiratory Medicine*. 2006;100(12):2183-2189.
53. Luján M, Gallardo X, Amengual MJ, Bosque M, Mirapeix RM, Domingo C. Prevalence of bronchiectasis in asthma according to oral steroid requirement: influence of immunoglobulin levels. *Biomed Res Int*. 2013;2013:109219. DOI:10.1155/2013/109219
54. Ma Y, Niu Y, Tian G, Wei J, Gao Z. Pulmonary function abnormalities in adult patients with acute exacerbation of bronchiectasis: A retrospective risk factor analysis. *Chron Respir Dis*. 2015;12(3):222–229. DOI:10.1177/1479972315583042
55. Machado D, Pereira C, Teixeira L, et al. Thoracic high resolution computed tomography (HRCT) in asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41(5):139–145.
56. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. Aspergillus sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy*. 2011;66(5):679–685. DOI:10.1111/j.1398-9995.2010.02542.x
57. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, Greenberger PA, Fink JN. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1200–1205. DOI:10.1164/ajrccm/142.5.1200
58. Oguzulgen IK, Kervan F, Ozis T, Turktas H. The impact of bronchiectasis in clinical presentation of asthma. *South Med J*. 2007;100(5):468–471. DOI:10.1097/SMJ.0b013e31802fa16f

59. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García M, de la Rosa D, Girón R, Vendrell M et al. Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2.047 pacientes. Análisis del registro histórico español. Archivos de Bronconeumología. 2017;53(7):366-374. DOI:10.1016/j.arbres.2016.12.003
60. Padilla-Galo A, Oliveira C, Fernández de Rota-García L, Marco-Galve I, Plata A, Alvarez A et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. Respiratory Research. 2018;19(1). DOI:10.1186/s12931-018-0746-7
61. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. Am Rev Respir Dis. 1992;146(4):1084–1087. DOI:10.1164/ajrccm/146.4.1084
62. Pang J, Chan HS, Sung JY. Prevalence of asthma, atopy, and bronchial hyperreactivity in bronchiectasis: a controlled study. Thorax. 1989;44(11):948–951. DOI:10.1136/thx.44.11.948
63. Roberts ME, Lowndes L, Milne DG, Wong CA. Socioeconomic deprivation, readmissions, mortality and acute exacerbations of bronchiectasis. Intern Med J. 2012;42(6):e129–e136. DOI:10.1111/j.1445-5994.2011.02444.x
64. Santos A, Faria E, Geraldés L, et al. Parameters for monitoring severe asthma - A prospective study. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. 2009;17:135-153.
65. Shteinberg M, Nassrallah N, Jrbashyan J, Uri N, Stein N, Adir Y. Upper airway involvement in bronchiectasis is marked by early onset and allergic features. ERJ Open Res. 2018;4(1):00115-2017. DOI:10.1183/23120541.00115-2017
66. Takemura M, Niimi A, Minakuchi M, Matsumoto H, Ueda T, Chin K et al. Bronchial Dilatation in Asthma. Chest. 2004;125(4):1352-1358.
67. Varpela E, Laitinen LA, Keskinen H, Korhola O. Asthma, allergy and bronchial hyper-reactivity to histamine in patients with bronchiectasis. Clin Allergy. 1978;8(3):273–280. DOI:10.1111/j.1365-2222.1978.tb03224.x

68. Venning V, Bartlett J, Jayaram L. Patients hospitalized with an infective exacerbation of bronchiectasis unrelated to cystic fibrosis: Clinical, physiological and sputum characteristics. *Respirology*. 2017;22(5):922–927. DOI:10.1111/resp.13005
69. Wang D, Luo J, Du W, Zhang LL, He LX, Liu CT. A morphologic study of the airway structure abnormalities in patients with asthma by high-resolution computed tomography. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):2697–2708. DOI:10.21037/jtd.2016.09.36
70. Weatherburn CJ, Guthrie B, Mercer SW, Morales DR. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(10):1246–1252. DOI:10.1111/cea.12971
71. Woolnough K, Richardson M, Newby C, Craner M, Bourne M, Monteiro W et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;47(1):48-56. DOI:10.1111/cea.12848
72. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):83. DOI:10.1186/s12890-018-0638-0
73. Weycker D, Hansen G, Seifer F. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chronic Respiratory Disease*. 2017;14(4):377-384. DOI:10.1177/1479972317709649
74. Kauppi P, Linna M, Jantunen J, Martikainen J, Haahtela T, Pelkonen A et al. Chronic Comorbidities Contribute to the Burden and Costs of Persistent Asthma. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1-7. DOI:10.1155/2015/819194
75. Perez-Miranda J, Traversi L, Polverino E. Bronchiectasis in severe asthma: a distinct phenotype?. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(1):71–78. DOI:10.1097/MCP.0000000000000542
76. Handley E, Nicolson CH, Hew M, Lee AL. Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):2004–2012.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2019.02.026

77. Contarini M, Finch S, Chalmers JD. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180016. Published 2018 Jul 11. DOI:10.1183/16000617.0016-2018
78. Astma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012 (viitattu 10.2.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
79. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1446-1462. DOI: 10.1183/09031936.00119114.
80. Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: New therapies and new perspectives. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2018;6(9):715-726. DOI: [https://doi-org.libproxy.helsinki.fi/10.1016/S2213-2600\(18\)30053-5](https://doi-org.libproxy.helsinki.fi/10.1016/S2213-2600(18)30053-5).
81. Shi Z, Peng H, Hu X, Hu J. Effectiveness and safety of macrolides in bronchiectasis patients: A meta-analysis and systematic review. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 2014;28(2):171-178.
82. Shinkai M, Henke M, Rubin B. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. *Pharmacology & Therapeutics.* 2008;117(3):393-405.
83. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, Jolles S. The Lung in Primary Immunodeficiencies: New Concepts in Infection and Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:1837. Published 2018 Aug 8. DOI:10.3389/fimmu.2018.01837
84. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: A Review. *Cureus.* 2019;11(4):e4538. Published 2019 Apr 24. DOI: 10.7759/cureus.4538
85. Welsh E, Evans D, Fowler S, Spencer S. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; Issue 7. Art. No.: CD010337. DOI: 10.1002/14651858.CD010337.pub2
86. Polverino E, Goeminne P, McDonnell M, Aliberti S, Marshall S, Loebinger M et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult

- bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2017;50(3):1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
87. Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, Gilbert D, Wilson AM, Loke YK. Meta-review: adverse effects of inhaled corticosteroids relevant to older patients. *Drugs*. 2014;74(5):539–547. DOI:10.1007/s40265-014-0202-z
 88. Goeminne P, Hernandez F, Diel R, Filonenko A, Hughes R, Juelich F et al. The economic burden of bronchiectasis – known and unknown: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19(1). DOI:10.1186/s12890-019-0818-6
 89. de la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016;13(4):361–371. DOI:10.1177/1479972316643698
 90. Sin S, Yun S, Kim J, Park C, Cho J, Choi S et al. Mortality risk and causes of death in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respiratory Research*. 2019;20(1). DOI:10.1186/s12931-019-1243-3

Liitteet

Liite 1. Tietokantahaun hakulauseke Ovid Medline -tietokannassa

1. exp Bronchiectasis/
2. bronchiecta
3. exp Asthma/
4. asthma*.mp.
5. aetiolog*.mp.
6. etiolog*.mp
7. exp Epidemiology/
8. epidemiolog*.mp.

9. exp Prevalence/
10. prevalence*.mp.
11. exp Incidence/
12. incidence*.mp.
13. exp Morbidity/
14. morbidit*.mp.
15. exp Mortality/
16. mortality*.mp.
17. exp Hospital Mortality/
18. exp Comorbidity/
19. comorbidit*.mp.
20. exacerbation*.mp.
21. exp.Radiology/
22. radiolog*.mp.
23. 1 or 2
24. 3 or 4
25. 23 and 24
26. 5 or 6 or 7 or 8 pr 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or
20 or 21 or 22
27. 25 and 26
28. limit 27 to (english language and humans and “all adult (19 plus years)”) [limit
not valid in CDSR APC Journals]

Liite 2. Tietokantahaun lauseke Scopus -tietokannassa

TITLE-ABS-KEY (asthma* AND bronchiecta*) AND TITLE-ABS-KEY (aetiolog*
OR etiolog* OR epidemiolog* OR prevalence* OR incidence* OR morbidit* OR
mortality* OR comorbidit* OR exacerbat* OR radiolog*) AND NOT INDEX
(medline)